



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

A INFLUÊNCIA DA MEDICAÇÃO PARA A ASMA NA CAVIDADE ORAL

Trabalho submetido por
Mariana Gonçalves Casinhas Santos Caçador
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2015



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

A INFLUÊNCIA DA MEDICAÇÃO PARA A ASMA NA CAVIDADE ORAL

Trabalho submetido por
Mariana Gonçalves Casinhas Santos Caçador
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Margarida Costa

setembro de 2015

Agradecimentos

À minha orientadora, Prof. Doutora Isabel Margarida Costa, por ser para mim uma referência de profissionalismo, disponibilidade, dedicação e exigência no decorrer deste trabalho.

À minha família, em especial aos meus pais, irmão e avó, por toda a educação e todo o amor. E pelo porto de abrigo que são na minha vida.

Ao Vasco, pela sua presença e apoio, e por tornar todo o meu percurso mais simples e feliz.

Aos amigos da faculdade, em particular à Marta, pela amizade, lealdade, inspiração e sabedoria. Foi uma Graça poder partilhar contigo tantas coisas ao longo destes 5 anos de curso.

A esta Academia, a que nos últimos 5 anos chamei de casa.

Resumo

A asma é uma doença crônica das vias aéreas, tornando-as hiper-reativas e obstruídas ao fluxo de ar. Clinicamente caracteriza-se por sintomas como tosse, dificuldade respiratória e sensação de falta de ar. É alvo de grande atenção, uma vez que a sua prevalência tem aumentando nos últimos anos, sendo das doenças crônicas mais prevalentes mundialmente.

A asma e a sua medicação broncodilatadora e anti-inflamatória, particularmente a que é administrada por via inalatória através de inaladores e nebulizadores, comprometem a saúde oral do doente asmático. Para além de grande parte do fármaco ficar retido na orofaringe, também se verificam alterações salivares que impedem a saliva de desempenhar devidamente a sua função protectora, preservando a integridade dos tecidos orais. Desta forma, o risco de aparecimento de patologias orais, tais como a cárie dentária, erosão dentária, alterações salivares, doença periodontal, má oclusão e candidíase oral, revela-se superior em doentes asmáticos.

Torna-se assim fundamental que o médico dentista conheça a relação entre a asma e o risco acrescido de aparecimento de patologias orais, para que também ele possa sensibilizar o doente asmático, e consciencializa-lo para esta possível influência na cavidade oral, educando-o e inculcando-lhe hábitos preventivos nas suas rotinas diárias. Desta forma, o médico dentista deverá prestar medidas profiláticas adicionais, de modo a preservar a condição de saúde oral do doente asmático, assim como estar preparado para uma possível crise aguda no momento da consulta e saber como proceder à sua resolução.

Palavras-Chave: Asma, saúde oral, terapêutica anti-asmática, prevenção

Abstract

Asthma is a chronic airway disease that causes airways hyper-reactive and airflow obstructed. It is clinically characterized by symptoms such as coughing, wheezing and shortness of breath, which makes it an attention target, because in last years its prevalence has increased, making it one of the most prevalent chronic disorders worldwide.

Asthma and its medication, particularly the one administered by inhalation, using nebulizers or inhalers compromise oral health. In addition, not only the drug is retained in the oropharynx, but also changes salivary flow and prevent saliva from performing its protective role and preserving the integrity of the oral tissues. Thus, the risk of onset oral diseases such as dental caries, dental erosion, salivary disorders, periodontal disease, oral candidiasis and malocclusion, proves to be higher in patients with asthma.

At this point, it's essential that dentists know the relationship between asthma and the risk of onset oral pathologies, so they can raise awareness for the asthmatic patient and have an influence on asthma and its medication in oral cavity, educating and provide him to acquire preventive habits in daily routine. In this way, the dentist should provide additional prophylactic measures in order to preserve the condition of asthmatic patients oral health, and be prepared for a possible acute crisis.

Keywords: Asthma, oral health, asthma therapy, prevention

Índice

I – Introdução.....	17
II – Desenvolvimento	21
1. Asma	21
1.1. Nota Histórica	21
1.2 Epidemiologia e prevalência	22
1.3 Etiologia.....	23
1.4 Factores genéticos.....	25
1.5 Fisiopatologia e imunologia	27
1.6 Aspectos de diagnóstico	30
1.7 Fenótipos da asma	31
1.8 Influência da asma na qualidade de vida do doente	33
2. Terapêutica anti-asmática	35
2.1 Terapêutica broncodilatadora	38
2.1.1 Agonistas β_2 adrenérgicos.....	38
2.1.2 Anticolinérgicos.....	41
2.1.3 Metilxantinas	43
2.2 Terapêutica Anti-inflamatória	45
2.2.1 Corticosteróides	45
2.2.2 Cromonas.....	49
2.2.3 Antileucotrienos.....	50
2.2.4 Anti-IgE	52
3. Repercussões da doença e da sua terapêutica na cavidade oral.....	55
3.1 Alterações salivares	55
3.2 Candidíase oral	56
3.3 Cárie dentária.....	57
3.4 Doença Periodontal.....	60
3.5 Erosão dentária	62
3.6 Halitose	64
3.7 Má oclusão.....	64
4. O doente asmático na consulta de medicina dentária	67
III. Conclusão.....	73
IV. Bibliografia	75

Índice de Figuras

Figura 1: Fisiopatologia da asma.....	29
Figura 2: Esquema terapêutico da asma	37

Índice tabelas

Tabela 1: Tipos de medicação anti-asmática	36
Tabela 2: Fármacos utilizados no tratamento da asma	36
Tabela 3: Efeitos adversos na cavidade oral causados por medicamentos anti-asmáticos	65

ABREVIATURAS

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

CV – Capacidade vital

CysLT1 – Cisteinil- leucotrieno 1

CYP2C9 – Citocromo P450 2C9

CYP3A4 – Citocromo P450 3A4

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica

DPP10 – Dipeptidil-peptidase 10

GPR – Receptores acoplados à proteína G

HDAC2 – Histona deacetilase 2

IgA- Imonoglobulina A

IgE – Imunoglobulina E

PDE4- Fosfodiesterase 4

VEF1- Volume expiratório forçado no primeiro segundo

I – Introdução

A asma é considerada um grave problema de saúde pública, visto tratar-se de uma doença crónica que afecta milhões de pessoas por todo o mundo (Thomas, Parolia, Kundabla & Vikram, 2010). Só nos países desenvolvidos, a asma afecta cerca de 10% das crianças e 5% dos adultos, causando impactos bastante significativos tanto na morbilidade como na qualidade de vida dos doentes asmáticos (Soler & Ramsdell, 2014).

A asma é uma patologia respiratória caracterizada pela ocorrência de broncospasmo e manifesta-se clinicamente por ataques recidivantes de pieira, dispneia, tosse e sensação de aperto no peito. Estes sintomas tornam-se mais intensos durante a prática de actividade física ou à noite, variando em intensidade e em frequência, de pessoa para pessoa (Holgate, 2011a).

Os primeiros fármacos utilizados no tratamento da asma foram os broncodilatadores. Contudo, quando foi descoberto o enorme peso da componente inflamatória da asma, a introdução de corticosteróides por via inalatória veio revolucionar a terapêutica da patologia, permitindo um melhor controlo da doença, reduzindo o número de hospitalizações e a taxa de mortalidade provocada pela asma. Actualmente existem sobretudo dois tipos de medicação anti-asmática: terapêutica broncodilatadora e terapêutica anti-inflamatória. Os broncodilatadores, que incluem os agonistas β_2 adrenérgicos, os anticolinérgicos e as metilxantinas, são utilizados em situações em que é necessário reverter o broncospasmo e desempenham um papel fundamental no tratamento da asma. Porém, existem outros fármacos anti-asmáticos que não têm capacidades broncodilatadoras mas que são igualmente importantes, especialmente nos processos inflamatórios da asma, como os corticosteróides, antileucotrienos e cromonas que apresentam uma acção preventiva a longo prazo e evitam a recorrência de crises agudas (Barnes, 2010; Cazzola, Page, Calzetta, & Matera, 2012).

Apesar da maioria dos doentes ter a sua doença controlada através de esquemas terapêuticos específicos e individualizados, continua ainda a existir uma enorme percentagem de doentes asmáticos que, apesar de utilizarem fármacos anti-asmáticos, continuam a apresentar sintomas e crises de asma. Como tal, o esquema terapêutico medicamentoso pode ser complementado recorrendo a outras opções, como a optimização da técnica inalatória (que nem sempre é bem executada), uso de broncodilatadores agonistas β_2 de longa duração, antileucotrienos, ou aumentar a dosagem de corticosteróides, entre outras alternativas terapêuticas (Soler & Ramdsell, 2014).

Segundo Costa e Xavier (2008) a relação entre o número crescente de casos de patologia oral e a asma é clara, na medida em que é possível associar a doença asmática a alterações na cavidade oral como a cárie dentária, alterações salivares, doença periodontal ou candidíase. Contudo, permanece ainda a dúvida quanto à causa: se será apenas o mecanismo farmacológico dos diversos fármacos anti-asmáticos; se será a própria doença e os seus fatores etiopatogénicos; ou se uma interacção entre os dois é então a possível causa do aparecimento de diversas patologias orais.

Torna-se, portanto, uma necessidade para o médico dentista estar particularmente informado sobre a relação entre a asma e a cavidade oral, percebendo e interpretando o doente como um todo, para que desta forma, possa providenciar um tratamento diferenciado e individualizado aos doentes asmáticos, sem que a saúde oral e os tratamentos necessários para a sua manutenção tenham influência no bem-estar geral do indivíduo. Como tal, é essencial que o médico dentista conheça a história clínica completa do doente (Malamed, 2014), pondere em que situações é seguro intervir ou não, dado que em situações em que a doença não se encontra controlada a consulta deverá ser remarcada (Scully, 2014). Adicionalmente, o médico dentista não deverá esquecer que o ambiente do consultório é um ambiente que pode eventualmente provocar alguma ansiedade e medo no doente, sendo necessário adoptar uma atitude

tranquilizadora para diminuir a probabilidade de ocorrência de crise aguda (Malamed, 2014). O médico dentista deverá conhecer as interações medicamentosas entre os fármacos anti-asmáticos e os fármacos utilizados regularmente na prática da medicina dentária (Emara, Yamany, Awad, Elshazly, & Shamaa, 2013). E por fim, mas não menos relevante, torna-se de extrema importância saber que medidas tomar em caso de crise aguda durante a consulta de medicina dentária (Schwartz, 2012).

Desta forma, o médico dentista deve conhecer as manifestações orais relacionadas com a doença asmática e a sua terapêutica (Widmer, 2010; Thomas et al., 2010), para que possa adoptar o mais previamente possível uma atitude de prevenção, instruindo o paciente e educando-o, dando conselhos práticos para o dia-a-dia do doente asmático (Widmer, 2010; Godara, Godara, & Khullar, 2011), tentando prevenir alterações patológicas como a cárie, erosão (Taji & Seow, 2010; Jones, Barbour, Shellis, & Rees, 2014), alterações salivares, doença periodontal ou candidíase. Desta forma, e em conjunto com o doente, torna-se mais fácil a prevenção destas patologias encontradas na cavidade oral (Widmer, 2010). Todavia, a aceitação e cooperação do doente serão sempre decisivas para o sucesso do tratamento e medidas preventivas aplicadas (Taji & Seow, 2010).

Não obstante, cada vez mais é importante que a comunicação entre os profissionais de saúde seja estabelecida e melhorada, formando desta forma, uma equipa multidisciplinar que partilhe um único objectivo: prestar os melhores cuidados de saúde e melhorar a qualidade de vida dos doentes (Szeffler, 2015).

Objectivos

Esta revisão bibliográfica aborda um tema de elevada relevância no mundo da medicina dentária – a influência da medicação para a asma na cavidade oral. A asma, ao afectar milhões de pessoas por todo o mundo, é já considerada um grave problema de saúde pública. Assim sendo, é de extrema importância abordar o tema e compreender quais as suas implicações na saúde oral.

Após a abordagem terapêutica da asma, serão enumerados os efeitos locais provocados tanto pela doença como pela sua terapêutica na cavidade oral, alertando para casos que poderão aparecer frequentemente no consultório de medicina dentária.

Finalmente, serão ainda focadas algumas advertências que o médico dentista poderá dirigir ao doente asmático, não deixando esquecidos os procedimentos em caso de crise aguda durante a consulta.

Em suma, esta revisão bibliográfica propõe os seguintes objectivos base:

- Abordar a doença em termos históricos, explorar a sua fisiopatologia e caracterizar a asma quanto à sua epidemiologia, etiologia, factores genéticos, meios de diagnóstico e impacto na qualidade de vida do doente;
- Descrever a medicação broncodilatadora e anti-inflamatória compreendendo a aplicabilidade específica de cada uma;
- Definir as implicações da doença e da sua terapêutica na cavidade oral, e compreender as necessidades profiláticas adicionais dos doentes asmáticos;
- Fazer um balanço dos factos bibliográficos abordados, através de conclusões e associações sobre o conteúdo mencionado entre os vários capítulos explorados.

II – Desenvolvimento

1. Asma

1.1. Nota Histórica

A palavra asma é originária da Grécia antiga e o seu significado está relacionado com falta de ar, ofegante, arquejante. O primeiro a referir-se à patologia foi Hipócrates, fazendo referência ao broncospasmo (Haldar & Pavord, 2012).

Durante duas décadas a asma foi abordada como uma doença psicossomática, isto porque na altura se relacionaram os sibílos com o choro reprimido da criança. Acreditava-se que a causa seria psicológica e, como tal, o tratamento indicado era a psicanálise, o que provavelmente impediu avanços científicos na época (Opolski & Wilson, 2005).

Já no final do século XIX, Salter definiu-a fisiopatologicamente na publicação intitulada: Sobre a asma e o seu tratamento. O médico caracterizou a doença como “dispneia paroxística de carácter peculiar com intervalos de respiração normal entre ataques” (p.165). Salter verificou que os ataques eram provocados pela contracção da musculatura lisa dos brônquios. Deste modo, foram introduzidos os broncodilatadores por via inalatória, com o objectivo de reverter a situação de broncospasmo (Holgate, 2010).

Antigamente e segundo a definição acima, a asma era abordada apenas como uma doença que provocava broncoconstrição, no entanto, actualmente é vista também como um processo inflamatório das vias aéreas. Assim, encontrou-se uma nova solução terapêutica: os corticosteróides por via inalatória. Esta alternativa proporcionou um melhor controlo da doença, redução do número de hospitalizações e diminuição da mortalidade associados à asma (Barnes, 2010).

Segundo Barnes (2008) e Holgate (2011a), a descoberta dos mediadores cisteinil-leucotrienos – cuja ação é promover a constrição da musculatura lisa das vias aéreas, aumentar a produção de muco e a permeabilidade vascular, bem como induzir a infiltração dos tecidos por células inflamatórias, aumentando a quimiotaxia de eosinófilos e neutrófilos – trouxe oportunidades no desenvolvimento da terapia oral com os antileucotrienos, complementando a terapia em pacientes que não consigam controlar a asma com corticosteróides por via inalatória. Graças a estes avanços científicos foram desenvolvidos fármacos como os inibidores da 5-lipoxigenase (Zileuton) e antagonistas do receptor 1 cisteinil-leucotrieno (Montelukaste), entre outros que complementam o esquema terapêutico da asma e permitem que o doente asmático tenha um melhor controlo da doença e consequentemente, tenha uma melhor qualidade de vida.

1.2 Epidemiologia e prevalência

Segundo Simpson e Sheikh (2014) existem cerca de 300 milhões de pessoas asmáticas por todo o mundo, correspondendo a 8% da população mundial (Lockley, 2010). A prevalência da asma tem aumentado ao longo dos últimos 50 anos, sendo já considerada uma das doenças crónicas mais prevalentes na infância, em países desenvolvidos (Lockley, 2010; Muc, Mota-Pinto, & Padez, 2014; Simpson & Sheikh, 2014). Verificou-se que os países com maior prevalência de asma são o Reino Unido, Nova Zelândia, Austrália e Estados Unidos da América. Já a prevalência mais baixa é reportada em países como a Grécia, Indonésia, China, Etiópia e Índia (Simpson & Sheikh, 2014).

A disparidade relativa à prevalência da doença pode ser explicada devido à diversidade de factores ambientais em interacção com o genoma, o que faz com que a asma não seja uma doença que escolha etnia, idade, classe social ou regiões geográficas (Subbarao, Mandhane, & Sears, 2009).

Estudos evidenciam que a susceptibilidade para a asma varia consoante o género, visto que as crianças do sexo masculino têm o dobro da probabilidade de sofrer de asma em comparação com crianças do sexo feminino (Mersha et al., 2015), contudo, a partir da segunda década de vida, é o sexo feminino que regista maior prevalência da doença (Leynaert et al., 2012; Simpson & Sheikh, 2014). Sabe-se que em Portugal existem cerca de 600 000 asmáticos, e destes uma grande percentagem não tem a doença controlada, o que faz com que existam doentes que ainda careçam de uma melhor abordagem e intervenção de forma a terem os sintomas controlados. O mesmo estudo revela que a taxa de internamentos em Portugal relacionados com a asma apresenta assimetrias regionais bastante significativas (Antunes, Bárbara, & Gomes, 2013).

1.3 Etiologia

Ao englobar um conjunto de fenótipos altamente diversificados, a asma difere na sua apresentação clínica, na etiologia e fisiopatologia. Existem factores que influenciam o desenvolvimento e a expressão da asma, entre eles: interação entre a herança genética e o ambiente; história familiar; dieta; infecções respiratórias; género; obesidade; factores ambientais onde estão incluídos alergénicos como os ácaros; desencadeantes ocupacionais como o látex, fumo do tabaco e poluição ambiental (Subbarao et al., 2009; Simpson & Sheikh, 2014).

De acordo com Subbarao e colaboradores (2009), a asma é uma patologia que apresenta factores de risco direccionados a todas as faixas etárias, em particular em idades pré-natais tais como: o tipo de parto, uma vez que crianças nascidas através de cesariana apresentam uma incidência superior de atopia, sendo a causa atribuída à microflora da mãe, que desta forma não é transmitida ao recém-nascido; também o stress vivido pela mãe durante a gravidez se tem verificado um factor de risco, estando relacionado, mais concretamente, com a asma alérgica na criança; o uso de antibióticos durante a gravidez pode provocar pieira persistente no bebé e asma em idades precoces; também o fumo do tabaco é considerado um factor de risco com uma relevância bastante significativa, na medida em que a exposição da grávida ao fumo de tabaco pode aumentar o risco de

sintomas respiratórios e diminuir o calibre das vias aéreas do bebé (Subbarao et al., 2009; Simpson & Sheikh, 2014; Lee, Kim, & Park, 2015).

Sabe-se que a genética desempenha um papel bastante importante, dado que se conhecem genes relacionados com a susceptibilidade para a asma, no entanto, e apesar de ainda não se compreender qual a sua relação concreta (Mersha et al., 2015). Este tópico será abordado mais à frente.

Quanto à história familiar, é particularmente relevante na asma alérgica, evidenciando aqui o papel evidente da hereditariedade no desenvolvimento da patologia (Simpson & Sheikh, 2014).

Verificou-se que a dieta também apresenta um papel importante no desenvolvimento da asma, visto que o aumento da sua prevalência está relacionado com o aumento do consumo de óleos vegetais e margarina. Estes desencadeiam processos inflamatórios que por sua vez favorecem o desenvolvimento de crises agudas de asma. Acredita-se que também a diminuição do consumo de ácido ecosapentaenóico encontrado no peixe seja outra alteração alimentar que influencia a doença. A dieta mediterrânica, assim como o consumo de frutas e vegetais ricos em zinco, vitaminas A, D e E mostram-se essenciais na prevenção da asma (Subbarao et al., 2009; Simpson & Sheikh, 2014).

De acordo com Simpson e Sheikh (2014), a exposição a infecções respiratórias em idades precoces parece ser também um factor de peso para o desenvolvimento da doença.

De acordo com Chung, Hathaway e Lee (2015) são evidentes as disparidades da asma em relação ao género. Simpson e Sheikh (2014) defendem que estas disparidades podem ser explicadas devido às hormonas sexuais, uma vez que justificam a maior incidência de asma no sexo feminino a partir sensivelmente da idade adulta. No caso do

estrogénio, o efeito pro inflamatório potencia o desenvolvimento da doença, já a testosterona apresenta um efeito anti-inflamatório.

Simpson e Sheikh (2014) defendem que a inflamação sistémica em situações de obesidade pode aumentar o risco de asma, sendo assim um factor causal da doença e simultâneamente, um dos fenótipos da asma.

Os agentes poluentes encontrados no ar não são um factor causal do desenvolvimento da doença, podendo ser apenas desencadeadores de ataques de asma (Simpson & Sheikh, 2014).

Reconhece-se que a asma na idade infantil está fortemente associada à presença de outras doenças inflamatórias como a dermatite atópica/eczema e rinite. E, apesar de não estarem incluídas nos factores etiológicos, a relação da asma com estas doenças pode ser um factor auxiliar na altura de diagnosticar a patologia (Locksley, 2010; Pite et al., 2014).

1.4 Factores genéticos

A hereditariedade contribui em cerca de 60%, justificando a predisposição genética para a asma de forma evidente (Locksley, 2010). Foi observado também que a própria estrutura genómica subjacente à asma difere em grande parte dependendo do sexo, sendo o género feminino mais susceptível à doença a partir da segunda década de vida (Mersha et al., 2015).

Segundo Videira, Borrego e Trindade (2006) os estudos de identificação de genes que revelam susceptibilidade para a asma permitiram conhecer novos genes predisponentes e ainda trouxeram benefícios no conhecimento de genes envolvidos na resposta terapêutica.

Segundo Mersha et al. (2015) foram descobertos cerca de 43 genes com repercussões no desenvolvimento e na expressão da asma. Alguns genes têm um papel bastante relevante no desenvolvimento da patologia, como é o caso do gene que codifica a filagrina, na medida em que esta proteína se encontra na constituição da mucosa oral e nasal e impede a entrada de alérgenos, prevenindo o desenvolvimento de alergias (Simpson & Sheikh, 2014). Outros genes que após vários estudos se associaram à asma foram o gene ADAM33 que apresenta grande relevância visto codificar as proteínas ADAM, e estas se relacionarem com as citocinas e com os seus receptores (Simpson e Sheikh, 2014; Lee et al., 2015); também com evidente ligação à asma foi identificado o gene dipeptidil-peptidase 10 (DPP10), o gene que codifica os receptores acoplados à proteína G (GPR), o gene PHF11 que contribui para a activação das células T, e o gene que codifica o receptor D2 das prostaglandinas. Contudo, e apesar de todos os polimorfismos de nucleótido único descobertos até agora, estudos epidemiológicos demonstram que nenhum deles é capaz de explicar todas as diferenças fenotípicas da asma (Lee et al., 2015).

Relativamente à farmacogenética da asma, sabe-se que a resposta à terapêutica varia de forma considerável de indivíduo para indivíduo. Esta variabilidade parece ser evidente na resposta aos agonistas β_2 adrenérgicos, corticosteróides por via inalatória e antileucotrienos (Park, Tantisira, & Weiss, 2015). Estudos demonstram que a grande variabilidade na resposta aos agonistas β_2 adrenérgicos se deve aos polimorfismos encontrados na região promotora e codificante do gene ADRB2. Também a resposta terapêutica aos corticosteróides é heterogénea devido a mutações no gene que codifica o receptor 1 da *corticotropin-releasing hormone* (Videira et al., 2006). Já a resposta heterogénea ao antileucotrieno zileuton está relacionada com os genes que codificam proteínas envolvidas na produção de leucotrienos e que participam nas vias metabólicas de resposta ao fármaco (Dahlin et al., 2015). Por todos estes factores, conclui-se que a farmacogenética desempenha um papel bastante determinante na asma (Park et al., 2015).

Não obstante o facto da história familiar ser um factor importante, não é necessária nem suficiente por si só para se desenvolver a doença. Deste modo, o desenvolvimento da

asma está sempre dependente da interação entre factores genéticos e do ambiente (Subbarao et al., 2009; Lee et al., 2015; Mersha et al., 2015).

1.5 Fisiopatologia e imunologia

A asma ocorre por inflamação crónica das vias aéreas, mesmo em períodos assintomáticos, sendo caracterizada por uma hipereactividade das vias aéreas superiores tornando-as obstruídas à passagem do ar. É uma patologia que em resposta a diversos estímulos se manifesta por ataques intermitentes de dispneia, pieira, sensação de aperto no peito e tosse, principalmente durante a manhã e à noite (Locksley, 2010).

Tanto os sintomas, como a limitação do fluxo aéreo e a redução da função pulmonar, variam em intensidade e ao longo do tempo. Estes sintomas, que podem estar ausentes durante longos períodos, provocam o aumento do tónus do músculo liso brônquico, conduzindo a estados de broncoconstrição, edema e secreção de muco. Os ataques de asma são frequentemente causa de morbilidade, e em situações mais descontroladas podem levar à hospitalização do doente, porém, são raras as situações cujo desfecho é a morte (Haldar & Pavord, 2012). Os sintomas característicos de crises agudas podem ser reversíveis de forma espontânea ou através do recurso a medicação (GINA, 2015).

Cada vez mais os estudos sobre a fisiopatologia da asma se focam no tecido epitelial, isto porque as manifestações clínicas da doença estão relacionadas com alterações físicas e funcionais do epitélio, fazendo com que as suas funções de protecção e barreira se encontrem diminuídas (Holgate, 2011b; Lambrecht & Hammad, 2012). Adicionalmente, o reconhecimento da asma como inflamação crónica das vias aéreas superiores, possibilitou uma melhor compreensão da fisiopatologia da doença, dado que várias células são activadas nas vias aéreas, libertando mediadores inflamatórios com efeitos agudos locais. Para além disso, descobriu-se que a inflamação das vias aéreas é principalmente mediada pelos linfócitos T auxiliares, os Th2 (Locksley, 2010).

Como em indivíduos geneticamente susceptíveis a função de barreira do epitélio se encontra diminuída, as vias aéreas tornam-se mais vulneráveis à ocorrência de infecções. A sensibilização alérgica local tem inicialmente uma função protectora mas, se exagerada, pode provocar uma obstrução fixa do fluxo de ar (Holgate, 2011b).

Na asma alérgica a sensibilização ocorre quando os alérgenos são inalados, facilitando assim, a comunicação entre eles e o tecido epitelial (Holgate, 2010). Como ilustrado na figura 1, desta comunicação irá resultar a libertação das citocinas de linfopietina estromal tímica (TSLP), como a IL-33 e IL-25. As funções da TSLP são: intervir na migração e maturação de células dendríticas (DC), induzir o crescimento e activação das células B, e promover a resposta de Th2 (Locksley, 2010; Ziegler et al., 2013). Relativamente às células Th, estas deslocam-se em zonas foliculares dos nódulos linfáticos e amadurecem em células TFH secretoras de IL-4. Quanto às células B, produzem anticorpos IgE que se irão ligar a mastócitos e basófilos, facilitando a activação específica para o alérgeno destas células. As interleucinas secretadas neste processo intervêm na libertação de basófilos, promovem a diferenciação de Th2, bem como a activação alternativa de macrófagos e mobilização de eosinófilos. Estes efeitos são significativamente aumentados pela activação de células Th2 que contribuem para que um conjunto diversificado de citocinas tenha efeito no epitélio e na musculatura lisa dos brônquios (Locksley, 2010). Segundo Fahy (2015) existem ainda dois sub-grupos quanto à expressão dos linfócitos Th2: os pacientes com elevados níveis de Th2 revelam um tipo de doença mais severo, inflamação maioritariamente eosinofílica, e boa resposta à terapêutica com glucocorticóides; por outro lado, os pacientes com níveis de mais baixos de Th2 demonstram um tipo de doença menos severo, menos eosinófilos associados ao processo inflamatório, e fraca resposta à terapêutica com glucocorticóides.

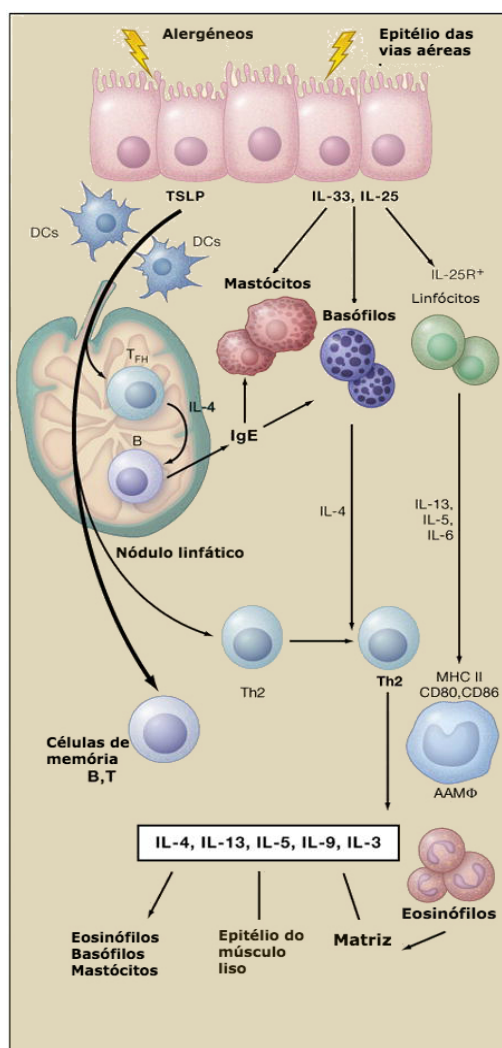


Figura 1 - Fisiopatologia da asma (adaptado de Locksley, 2010)

Na fase tardia da doença, o mecanismo inflamatório progride, afectando o tecido epitelial, e provocando danos como a infiltração de células inflamatórias com libertação de leucotrienos, interleucinas e proteínas tóxicas. Assim, o epitélio das vias aéreas fornece um incentivo de descoberta de terapias que aumentam a resistência das vias aéreas às agressões ambientais (Cosmi, Liotta, Maggi, Romagnani, & Annunziato, 2011; Holgate, 2011b). A inflamação crónica persistente causa alterações estruturais nas vias aéreas, tais como: metaplasia da mucosa epitelial, hipertrofia da musculatura lisa, aumento do número de vasos sanguíneos e células secretoras de muco, e aumento da fibrose subepitelial. Alguns asmáticos adquirem alterações pulmonares irreversíveis, principalmente quando a asma é severa (Locksley, 2010).

A progressão da asma ajuda a explicar a razão pela qual os tratamentos anti-inflamatórios não conseguem influenciar a história natural da doença, observando-se apenas diferenças significativas num estado de cronicidade grave (Cosmi et al., 2011).

1.6 Aspectos de diagnóstico

Devido aos diversos fenótipos actualmente conhecidos, diagnosticar a asma nem sempre é fácil. A espirometria é o método de diagnóstico mais utilizado para confirmar a doença. Todavia, como qualquer outro meio complementar de diagnóstico, apresenta limitações (Ledford, 2015). Usualmente para diagnosticar a doença são analisados os sintomas episódicos e reversíveis característicos da asma, como a pieira, falta de ar, sensação de aperto no peito e tosse. Contudo, os sintomas normalmente melhoram com o tratamento, e, como tal, muitas vezes torna-se difícil confirmar o diagnóstico caso o tratamento já tenha sido iniciado. Diversos factores aumentam a probabilidade de se confirmar o diagnóstico da asma, entre eles: a manifestação de mais do que um sintoma por dia, e o facto de ocorrerem preferencialmente de manhã ou à noite, e serem díspares na intensidade; também quando os sintomas exacerbados são consequentes de exercício físico, infecções virais, exposição a alérgenos, mudanças de temperatura ou fumo de tabaco (Haldar & Pavord, 2012; GINA, 2015).

Relativamente à anamnese e à história familiar, é de grande relevância, no caso de asma alérgica, verificar a existência de história de asma, rinite alérgica, dermatite ou eczema na família (Locksley, 2010; Pite et al., 2014; GINA, 2015).

Quanto ao exame físico, este apresenta-se frequentemente normal e sem alterações, porém a anomalia mais frequente é a auscultação de sibilos, sendo detectada durante a expiração do doente (Haldar & Pavord, 2012).

Como a asma é caracterizada por uma obstrução ao fluxo aéreo, o diagnóstico pode ser confirmado através de provas de função respiratória. Caso o doente seja asmático, a

relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e capacidade vital forçada (CVF) será inferior a 0,7. Porém, no caso do doente ser asmático mas ter a doença controlada, a espirometria poderá apresentar-se normal (Haldar & Pavord, 2012).

Como a história familiar e a anamnese não são suficientes por si só para se confirmar o diagnóstico, pode recorrer-se também a testes cutâneos de alergologia para confirmar a presença de asma alérgica. Este método complementar de diagnóstico avalia os níveis séricos de IgE e observa manifestações cutâneas como consequência da exposição a alérgenos comumente encontrados no dia-a-dia (Bousquet et al., 2012; GINA, 2015).

Segundo Haldar e Pavord (2012) a asma faz diagnóstico diferencial com outras doenças que podem exacerbar os seus sintomas como é o caso da DPOC, Síndrome de Churg-Strauss, disfunção das cordas vocais, refluxo gastro-esofágico, insuficiência cardíaca congénita, fibrose pulmonar, fibrose quística, tosse secundária associada a fármacos, aspiração de corpo estranho, displasia broncopulmonar, entre outras.

1.7 Fenótipos da asma

A asma trata-se de uma doença heterogénia com diferentes mecanismos fisiopatológicos, como tal, estão definidos diversos fenótipos (GINA, 2015). Segundo Wenzel (2006), fenótipo é o conjunto das características observáveis num indivíduo, resultantes de uma interação bastante complexa entre o meio ambiente e o material genético.

Os fenótipos da asma podem ser categorizados segundo 3 aspectos: factores clínicos; fenótipos relacionados com o meio ambiente; e fenótipos definidos pela sua fisiopatologia (Wenzel, 2006).

Quanto aos aspectos clínicos, a asma pode ser classificada dependendo da frequência de exacerbações, pela presença de remodelação das vias aéreas, consoante o período de

vida em que a doença tem início e qual o seu nível de severidade, e conforme este último parâmetro pode apresentar-se de leve a bastante severa (Wenzel, 2006). Sabe-se que a forma severa é caracterizada pela dificuldade em controlar a doença recorrendo a elevadas doses de corticosteróides inalados juntamente com os agonistas β_2 de longa duração, ou corticosteróides orais. Nas últimas décadas, estimou-se que a prevalência da asma severa se situava entre 5 a 10% da população mundial de asmáticos (Hekking et al., 2015). Relativamente aos fenótipos associados ao meio ambiente, conhece-se a asma induzida pelo exercício físico, a asma provocada por elementos alergénicos, asma induzida por alergénicos ocupacionais ou irritantes, asma provocada por fármacos como a aspirina e outros anti-inflamatórios não esteróides, asma relacionada com a obesidade, e asma influenciada pela menstruação. A terceira e última categoria relaciona os fenótipos com os mecanismos de inflamação, isto é, distingue os tipos de asma consoante a presença ou ausência de células intervenientes em processos inflamatórios como os eosinófilos, granulócitos de pauci e neutrófilos (Wenzel, 2006). Apesar de estarem descritos diversos fenótipos, os mais comuns são a asma alérgica, a asma não alérgica, asma instalada tardiamente, asma crónica com presença de remodelação das vias aéreas e asma relacionada com a obesidade (GINA, 2015).

- A asma alérgica ou extrínseca tem início ainda na infância. A existência de história familiar de doenças como eczema, rinite alérgica, intolerância a alimentos e alergias a fármacos encontra-se associada a esta patologia. Exames clínicos revelam um nível elevado de inflamação mediada por eosinófilos antes de se iniciar a terapia. A terapêutica mais indicada para este tipo de doentes passa pela administração de corticosteróides por via inalatória (Wenzel, 2006; GINA, 2015).
- Relativamente à asma não alérgica ou intrínseca, encontra-se mais frequentemente em adultos que não referem qualquer história de alergia. Quanto aos mecanismos de inflamação estão envolvidos neutrófilos, eosinófilos e granulócitos de pauci. Este tipo de doentes não apresenta uma resposta tão eficaz à terapia com corticosteróides por via inalatória como os doentes com asma alérgica (Wenzel, 2006; GINA, 2015).

- Quanto à asma tardiamente instalada, é mais frequente no sexo feminino, e normalmente os primeiros sintomas têm início já na idade adulta. Os doentes não costumam apresentar história de alergia. No que diz respeito à terapia, estes doentes necessitam de doses mais elevadas de corticosteróides inalados (Wenzel, 2006; GINA, 2015).
- A asma com obstrução fixa das vias aéreas superiores com remodelação das mesmas, revela-se como sendo outro tipo de manifestação possível da doença. Esta deve-se ao facto dos doentes sofrerem de asma desde a infância e, como consequência, a função pulmonar vai decrescendo, condicionando o fluxo respiratório (Wenzel, 2006; Locksley, 2010; GINA, 2015).
- Muitos doentes obesos apresentam sintomas respiratórios exacerbados, e evidenciam uma inflamação leve eosinofílica das vias aéreas. Como tal, estudos epidemiológicos recentes associam também a asma à obesidade, sendo este um dos fenótipos mais comuns actualmente (Sutherland, 2014; GINA, 2015).

1.8 Influência da asma na qualidade de vida do doente

A asma, como qualquer outra doença crónica, influencia a qualidade de vida tanto do doente como da sua família. Ao acarretar custos económicos adicionais, mudanças na rotina familiar, exigir um processo de compreensão e aceitação da doença e da sua terapêutica, provoca impactos notavelmente significativos (Matos & Machado, 2007). Apesar de apresentar uma mortalidade baixa em comparação com outras doenças crónicas, a ocorrência frequente de sintomas pode provocar no doente asmático situações de sonolência, fadiga no dia-a-dia, diminuição da sua produtividade tanto profissional como escolar, sendo muitas vezes a razão de faltas no trabalho. Todas estas situações quotidianas tornam-se condicionantes diárias, tendo uma grande influência na qualidade de vida (Soler & Ramsdell, 2014).

Ao comparar doentes asmáticos com um grupo de controlo constituído por pessoas saudáveis, verificou-se que a prevalência de desordens mentais é superior em doentes asmáticos, o que afecta significativamente a qualidade de vida tanto do doente como dos seus familiares e profissionais de saúde por si responsáveis (Scott et al., 2007).

Sabe-se que em Portugal a asma não controlada implica directa e indirectamente custos económicos, sociais e psicológicos bastante elevados (Almeida, Covas, Prates, & Fragoso, 2009), contudo, em pacientes com a asma controlada verifica-se uma redução dos custos da doença, podendo ainda observar-se melhorias em relação à qualidade de vida do doente asmático (Chen et al., 2015).

O aparecimento de crises de asma promove a ocorrência de faltas escolares (Soler & Ramsdell, 2014), o que também está evidenciado no estudo realizado por Shashikiran, Reddy e Raju em 2007, que conclui que a asma e a cárie dentária são as duas principais razões de faltas escolares.

2. Terapêutica anti-asmática

O principal objectivo da terapêutica anti-asmática é manter os níveis de actividade normais, incluindo durante a realização de exercício físico, manter a função pulmonar estável, prevenir sintomas como a tosse, falta de ar (especialmente nocturnas ou após prática de exercício), evitar exacerbações recorrendes de asma e deste modo reduzir o número de idas aos serviços de emergência, optimizar a terapia farmacológica e minimizar os seus efeitos secundários, assim como corresponder às expectativas do doente. Relativamente às crises agudas, os objectivos do tratamento passam por corrigir situações de hipoxemia graves, reverter rapidamente a obstrução ao fluxo de ar, diminuir a frequência de ataques, e planear o que fazer caso haja nova exacerbação (Alonso, Viña, & Gil, 2014; GINA, 2015).

O tratamento não farmacológico tem como objectivo a educação do doente, promovendo uma melhor adesão à terapêutica anti-asmática e tornando o doente asmático capaz de cuidar de si próprio. Os factores desencadeadores de crises agudas deverão ser evitados em pacientes a eles sensíveis, e no caso de doentes fumadores deverá ser-lhes aconselhado deixar de fumar (Wells, DiPiro, Schwinghammer, & Hamilton, 2006; GINA, 2015).

Como se encontra ilustrado na tabela 1, a terapêutica anti-asmática engloba duas categorias: fármacos utilizados para o alívio rápido de sintomas em caso de crises, nestas situações recorre-se maioritariamente à terapêutica broncodilatadora de curta duração, e fármacos com acção preventiva a longo prazo, onde a terapêutica anti-inflamatória exerce um papel fundamental (Barnes, 2008). Segundo Katzung (2008) são os mediadores libertados em conjunto com a hiperactividade brônquica que provocam as situações de broncospasmo clinicamente características da asma, desta forma são utilizados diversos fármacos com diferentes mecanismos de acção, como se encontra ilustrado na tabela 2. Assim, o tratamento da asma inclui fármacos que reduzem a quantidade de IgE ligada aos mastócitos (omalizumabe), fármacos que evitam a desgranulação de mastócitos (cromoglicato dissódico e nedocromil), bloqueadores da acção dos produtos libertados (antileucotrienos), fármacos que inibem o efeito da

acetilcolina libertada pelos nervos motores vagais (anticolinérgicos), ou fármacos com capacidade relaxante directa nas vias aéreas (antagonistas β_2 adrenérgicos e teofilina). Como a asma é também caracterizada pelo aumento de processos inflamatórios, outra alternativa terapêutica é a terapia anti-inflamatória com corticosteróides, cuja acção de redução da inflamação nas vias aéreas é bastante útil na resposta asmática tardia.

Actualmente a terapêutica anti-asmática, em particular a conjugação de fármacos por via inalatória, é bastante eficaz, segura e acessível em termos económicos. Todavia, a utilização prolongada de corticosteróides por via inalatória levanta algumas questões devido aos seus efeitos adversos (Barnes, 2010).

Tabela 1: Tipos de medicação anti-asmática (adaptado de Barnes, 2008)

Fármacos utilizados em caso de crise para alívio rápido sintomas	Fármacos com acção preventiva a longo prazo
Broncodilatadores de curta duração	Anti-inflamatórios e Broncodilatadores de longa duração

Tabela 2: Fármacos utilizados no tratamento da asma (adaptado de Barnes, 2008)

Terapêutica Broncodilatadora	Terapêutica Anti-inflamatória
Agonistas β_2 adrenérgicos de curta duração por via inalatória: salbutamol e terbutalina	Corticosteróides por via inalatória: budesonida, fluticasona e beclometasona
Agonistas β_2 adrenérgicos de longa duração por via inalatória: salmeterol e formoterol	Antileucotrienos: montelucaste, zileuton e zafirlucaste
Anticolinérgicos por via inalatória: Brometo de ipratrópio e brometo de tiotrópio	Cromonas: cromoglicato de sódio e nedocromil
Metilxantinas: Teofilina	Anti-imunoglobulina E: omalizumabe

Como ilustra a figura 2, os agonistas β_2 adrenérgicos de curta duração são utilizados para alívio de sintomas em caso de crise aguda. Na asma leve persistente devem também ser utilizados corticosteróides por via inalatória em doses baixas, com administração regular. A asma moderada persistente requer a terapêutica com agonistas β_2 adrenérgicos, em situações de crises agudas, e corticosteróides por via inalatória, em doses baixas, como fármacos de suporte a longo prazo, combinados com agonistas β_2 adrenérgicos de longa duração. No caso de asma severa, o broncodilator agonista β_2 adrenérgico de curta duração deve continuar a ser utilizado em situações agudas, mas como terapêutica preventiva a escolha passa por broncodiladores de longa duração, e corticosteróides por via inalatória em doses superiores ou em alternativa, completar a terapêutica com teofilina, antileucotrienos, anticolinérgicos ou agonistas β_2 orais. Já em situações de asma muito severa e persistente, o tratamento de crises agudas continua a ser através de broncodiladores agonistas β_2 adrenérgicos de curta duração, porém, a terapêutica regular e preventiva inclui doses superiores de corticosteróides por via inalatória complementados com omalizumabe, juntamente com broncodiladores de longa duração e corticosteróides orais (Barnes, 2008).

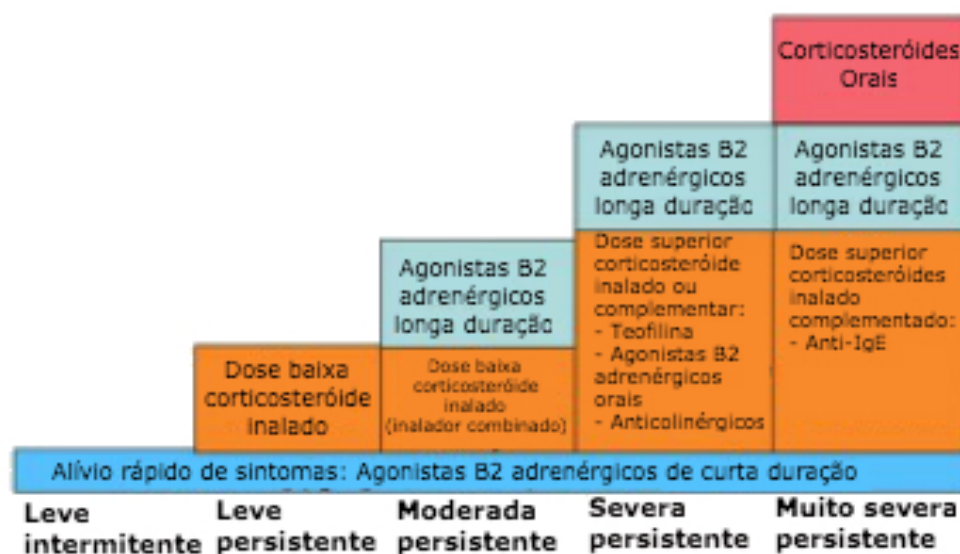


Figura 2: Esquema terapêutico da asma (adaptado de Barnes, 2010)

A via de administração de eleição dos fármacos anti-asmáticos é a inalatória, através de aerossóis. A utilização de câmara expansora permite que uma maior quantidade de fármaco chegue aos pulmões, induz uma resposta mais rápida, exerce uma protecção mais eficaz contra os elementos alérgenos que desencadeiam o broncospasmo, permite menores dosagens e diminui o risco de efeitos adversos sistémicos em comparação com a administração sem câmara expansora ou por via oral, por exemplo (Barnes, 2008). Segundo Daley-Yates (2015), os inaladores permitem a administração de agonistas β_2 adrenérgicos, anticolinérgicos, corticosteróides e cromoglicato de sódio. A técnica de inalação e o dispositivo de inalação escolhido podem influenciar o resultado da terapia, na medida em que o sucesso da técnica depende da possibilidade de atingir as estruturas anatómicas alvo, em concentrações terapeuticamente eficazes.

Para pessoas com dificuldades motoras, a melhor alternativa é o inalador pressurizado dosimetrado, utilizado juntamente com um espaçador. Em casos de terapêutica de manutenção a escolha recai sobre os inaladores de pó seco (Nilsson et al., 2014).

2.1 Terapêutica broncodilatadora

2.1.1 Agonistas β_2 adrenérgicos

Mecanismo de acção

Os agonistas β_2 adrenérgicos são os broncodilatadores mais eficazes (Barnes, 2008). A sua acção broncodilatadora deve-se ao seu efeito agonista sobre os adrenoreceptores β , uma vez que a estimulação dos receptores β_2 adrenérgicos activa a adenilatociclase (AC). Esta enzima induz o aumento do AMP cíclico intracelular, e dá-se então uma diminuição da actividade miosina-quinase de cadeia leve, o que consequentemente, resultará no relaxamento da musculatura lisa das vias aéreas. Promove ainda a estabilização da membrana dos mastócitos, estimulação do músculo esquelético e estimulação da motilidade ciliar da mucosa, facilitando a remoção de muco (Barnes, 2008; Cazzola, Page, Rogliani, & Matera, 2013).

Uso clínico

Os broncodilatadores agonistas β_2 adrenérgicos de curta duração como a terbutalina, salbutamol, clenbuterol, fenoterol e tulobuterol, são fármacos de primeira linha utilizados no alívio rápido de crises agudas, e são utilizados através de inaladores dosimetrados (Barnes, 2008).

Ao serem administrados por via inalatória, o efeito broncodilatador é atingido passados 15-30 minutos, e a broncodilatação dura entre 3 a 4 horas (Katzung, 2008). Por serem hidrofílicos, estes fármacos interagem de forma quase imediata com os receptores adrenérgicos, revertendo rapidamente a obstrução ao fluxo respiratório. Ao apresentarem uma difusão rápida, o agente é logo removido sem haver retenção do mesmo (Campos, 2000).

Estes fármacos podem ser diluídos em soro fisiológico e administrados através de nebulizador manual. Contudo, o nebulizador manual apresenta a desvantagem de serem necessárias doses mais elevadas devido ao tamanho das partículas geradas. Existe a alternativa de um inalador dosimetrado que apresenta resultados mais eficazes (Katzung, 2008).

O salbutamol e a terbutalina existem em forma de comprimidos, podendo ser também administrados por via oral. A sua toma deve ser 1 a 2 comprimidos, 2 ou 3 vezes por dia. Comparando as duas vias de administração, a via oral não apresenta vantagens em comparação com a via inalatória. A administração subcutânea de broncodilatadores agonistas β_2 adrenérgicos de curta duração está reduzida à terbutalina, em casos de emergência e em doentes com asma grave que não apresentem resposta ao aerossol (Katzung, 2008). Estes broncodilatadores não estão indicados para prevenir sintomas a longo prazo, como tal, devem apenas ser utilizados para alívio de sintomas agudos (Barnes, 2008).

Já os broncodilatores agonistas β_2 adrenérgicos de longa duração, como o salmeterol, formoterol e procaterol, estão indicados para o controlo e prevenção da asma a longo prazo, como complemento da terapêutica com corticosteróides por via inalatória, porém estão contra-indicados como monoterapia (Albertson et al., 2013).

O facto dos agonistas β_2 adrenérgicos de longa duração serem lipofílicos, faz com que seja possível interagir com a membrana celular lipídica, possibilitando assim, um tempo maior acoplados ao receptor, tornando estes fármacos de duração longa (Katzung, 2008). Todavia, estes mostram-se ineficazes em situações agudas, dado que o seu início de acção ocorre após longos minutos de ter sido realizada a inalação. Demoram entre 1 a 4 horas até atingirem o seu pico máximo de concentração, e oferecem uma protecção bastante significativa até às 12h seguintes após a administração (Campos, 2000; Barnes, 2010). Os broncodilatores de longa duração podem ser utilizados também como complemento terapêutico em pacientes sintomáticos que já utilizem doses moderadas de corticosteróides inalados, antes de se aumentar a dosagem de corticosteróides. A combinação de corticosteróides e de broncodilatadores de longa duração por via inalatória é considerado o tratamento mais eficaz actualmente (Barnes, 2010).

Efeitos adversos

Segundo Villamañán, Armada e Ruano (2015), os agonistas β_2 adrenérgicos como o salbutamol, salmeterol e terbutalina prolongam o intervalo QT, dando origem a efeitos adversos tais como tremores, palpitações e aumento da frequência cardíaca. Outros efeitos adversos regularmente referidos são nervosismo, cefaleias, câibras musculares, hipocaliémia, e, se forem suspensos subitamente, podem provocar broncospasmo (Baxter, 2011; Cazzola et al., 2013; Alonso et al., 2014).

Interacções medicamentosas

Como os broncodilatadores agonistas β_2 provocam um prolongamento no intervalo QT, devem ser administrados com precaução em doentes medicados com fármacos que funcionem de forma sinérgica, aumentando também o intervalo QT, como os anti-

arrítmicos, fenotiazinas, anti-histamínicos H1 e antidepressivos tricíclicos, dado que os efeitos dos agonistas β_2 adrenérgicos no sistema cardiovascular podem ser potenciados por estes (Baxter, 2011). Os bloqueadores beta não selectivos, como o propranolol, não devem ser utilizados em doentes asmáticos, na medida em que aumentam a broncoconstrição por efeito antagonista nos receptores β_2 pulmonares. Deve optar-se antes por um fármaco cardioselectivo, como o atenolol, mas mesmo este pode provocar situações de broncospasmo. Contudo, a sua utilização não está totalmente contraindicada em doentes asmáticos (Morales, Jackson, Lipworth, Donnan, & Guthrie, 2014). Os broncodilatadores agonistas β_2 adrenérgicos aumentam o risco de hipocaliémia, como tal, conjugados com outros fármacos que tenham o mesmo efeito como os corticosteróides, metilxantinas, e diuréticos não poupadores de potássio merecem especial atenção, uma vez que, associados entre si aumentam o risco de arritmias. Também o salmeterol por ser metabolizado pelo CYP3A4 apresenta interações medicamentosas com fármacos inibidores do CYP3A4, tais como a eritromicina, antifúngicos como o cetoconazol, e antiretrovirais. O uso de salbutamol ou terbutalina em simultâneo com a teofilina pode promover uma descida adicional nos níveis séricos de potássio (Baxter, 2011).

2.1.2 Anticolinérgicos

Mecanismo de acção

Os fármacos anticolinérgicos têm ganho um papel importante como complemento na terapia anti-asmática, uma vez que na fisiopatologia da asma ocorre o aumento do tônus muscular liso que promove situações de broncoconstrição, edema e secreção de muco. O tônus da musculatura lisa, a produção e secreção de muco apresentam uma regulação neuro-hormonal onde intervêm receptores muscarínicos encontrados nas vias respiratórias. Ao ser exercido um estímulo nos receptores M1 existentes nos glânglios parassimpáticos, é desencadeado um impulso nervoso que aumenta o tônus colinérgico broncoconstritor. Por outro lado, a estimulação de receptores M2 pré-sinápticos impede a libertação do mediador. A acetilcolina exerce a sua função broncoconstritora e produtora de muco nos receptores M1 e M3. No músculo liso das vias respiratórias, para além de receptores muscarínicos também se encontram receptores adrenérgicos,

principalmente β , que ao serem estimulados promovem o relaxamento da musculatura lisa. Já os receptores M2 estão localizados nos terminais colinérgicos e ao serem estimulados são responsáveis pela inibição da libertação de acetilcolina, promovendo também a diminuição do tônus muscular (Smith, 2013; Soler & Ramsdell, 2014). Desta forma, a acetilcolina exerce uma função reguladora das vias aéreas, tendo uma grande capacidade broncoconstritora e estimuladora de secreções. Como tal, a desregulação de receptores muscarínicos desempenha um papel importante no desenvolvimento da fisiopatologia da asma (Kummer, Lips, & Pfeil, 2008).

Uso clínico

Os anticolinérgicos, como o brometo de ipratrópio (curta duração) e o brometo de tiotrópio (longa duração), são inibidores competitivos dos receptores muscarínicos e induzem a broncodilatação, mas apenas quando a broncoconstrição é mediada por via colinérgica. Estes fármacos são broncodilatadores menos eficazes que os agonistas β_2 adrenérgicos, mas ainda assim, e consoante a dose, os anticolinérgicos conseguem reduzir, sem inibir completamente, a asma provocada por elementos alérgicos ou por exercício físico. Como tal, não são fármacos de primeira linha, mas actuam sinergicamente com os agonistas β_2 adrenérgicos em situações agudas da asma. O brometo de ipratrópio é administrado por via inalatória entre 3 a 4 vezes por dia, enquanto que o brometo de tiotrópio é inalado apenas uma vez por dia (Barnes 2008). Recorrer a anticolinérgicos em casos de asma moderada ou severa, permite complementar o tratamento com agonistas β_2 adrenérgicos e assim reduzir as hospitalizações de crianças e adultos em situações de crises agudas (Soler & Ramsdell, 2014).

Efeitos adversos

Como efeitos adversos estão descritos casos de visão turva e aumento da pressão intra-ocular, problemas gastrointestinais, cefaleias, taquicardia e palpitações, broncoconstrição paradoxal, e ainda, 10% dos pacientes que utilizam brometo de ipratrópio sofrem de xerostomia, contudo, raramente se descontinua o tratamento. Já em

situações mais raras, estão descritos casos de retenção urinária e glaucoma (Barnes, 2008; Soler & Ramsdell, 2014).

Interacções medicamentosas

A toma de brometo de ipratrópio e salbutamol aumenta o risco do doente desenvolver glaucoma, visto que um dos efeitos adversos dos anticolinérgicos é o aumento da pressão intra-ocular (Baxter, 2011).

2.1.3 Metilxantinas

Mecanismo de acção

As metilxantinas inibem as fosfodiesterases, aumentando a concentração de AMPc, o que consequentemente, provocará o relaxamento e a dilatação dos brônquios, estando desta forma indicadas no alívio rápido de sintomas. Já o seu papel anti-inflamatório é consequência do bloqueio dos receptores A1 e A2 da adenosina, da inibição da libertação de mediadores dos mastócitos como a fosfodiesterase 4 (PDE4) e da activação da histona deacetilase 2 (HDAC2), inibindo assim a síntese de proteínas inflamatórias. Outros efeitos das metilxantinas englobam a melhoria da contractibilidade do diafragma, diminuindo assim a sua fadiga, aumentam a estimulação de centros respiratórios medulares, melhorando a actividade simpática e a *clearance* mucociliar (Barnes, 2013).

Uso clínico

A teofilina, fármaco pertencente ao grupo das metilxantinas, tem sido utilizada ao longo dos últimos 80 anos no tratamento de patologias respiratórias. Originalmente era utilizada como broncodilatador, mas para tal efeito eram necessárias doses bastante elevadas que provocavam inúmeros efeitos adversos. Com o aparecimento dos agonistas β_2 adrenérgicos o seu uso sofreu um decréscimo. Recentemente verificou-se que, em doses mais baixas, a teofilina apresenta um efeito anti-inflamatório (Barnes, 2013).

Assim, actualmente a teofilina está apenas indicada como complemento terapêutico em doentes com asma não controlada, sendo administrada sistemicamente, por via oral ou intravenosa, especialmente em casos de exacerbações graves de asma. O complexo teofilina-etilenodiamina, de onde resulta a aminofilina, é a melhor formulação parentérica por ser a mais solúvel, e o seu efeito broncodilatador é detectado cerca de 15 minutos após a administração intravenosa. A eficácia da teofilina está dependente da sua concentração no sangue, que é maioritariamente determinada pelo metabolismo hepático. É metabolizada e eliminada sobretudo pelas oxidases microssomais do citocromo P450 presente no fígado. E quanto à sua depuração, é bastante variável de paciente para paciente, como tal, o acompanhamento das concentrações séricas do fármaco é fundamental para uma utilização segura e eficaz. Em suma, o uso clínico das xantinas é dificultado pela variabilidade interindividual das suas propriedades farmacocinéticas e dos seus níveis plasmáticos (Barnes, 2013).

Uma vez que, os agonistas β_2 adrenérgicos são os broncodilatadores mais potentes, e os corticosteróides são os anti-inflamatórios de escolha, as guidelines da Global Initiative for Asthma aconselham a que a teofilina seja apenas utilizada como coadjuvante da terapia, em casos de asma não controlada por corticosteróides por via inalatória, porém, é preferível recorrer-se primeiro aos broncodilatadores de longa duração. Caso a doença não responda a este esquema terapêutico, deverá então complementar-se a terapia com teofilina (Barnes, 2013).

Em suma, por apresentar diversos efeitos adversos, inúmeras interações medicamentosas e uma estreita margem terapêutica, a relação benefício-risco deste fármaco torna-o de terceira linha no tratamento da asma (Barnes, 2013).

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais descritos na literatura actual incluem a ocorrência de efeitos no sistema nervoso central, como insónias, nervosismo, tremor, em casos mais graves

estimulação bulbar e convulsões, podendo em último caso levar à morte; efeitos cardiovasculares como taquicardia, aumento do débito cardíaco e da pressão arterial; efeitos no tracto gastrointestinal tais como aumento da libertação do ácido gástrico; efeitos renais como potenciação da diurese (Boushey & Katzung, 2007).

Interacções medicamentosas

Baxter (2011) e Barnes (2013), defendem que existem fármacos que potenciam a *clearance* da teofilina como a rifampicina, fenobarbital, carbamazepina. Outros factores como uma dieta particularmente proteica e pouco rica em hidratos de carbono ou o tabaco parecem ter o mesmo efeito, diminuindo os níveis séricos de teofilina, o que consequentemente leva a uma diminuição na sua eficácia terapêutica. Por outro lado, fármacos que diminuam a sua *clearance* como a eritromicina que está contra-indicada em simultâneo com a teofilina (Emara et al., 2013), cimetidina, quinolonas, antibióticos, alopurinol, zileuton, fluvoxamina, fenitoína, aciclovir, verapamil e contraceptivos orais aumentam a concentração sérica da metilxantina. A doença hepática, pneumonia, infecções virais e idades avançadas são factores de risco que aumentam também as concentrações da teofilina podendo potenciar a ocorrência de efeitos adversos (Barnes, 2013).

2.2 Terapêutica Anti-inflamatória

2.2.1 Corticosteróides

Mecanismo de acção

Segundo Daley-Yates (2015) a elevada lipofilicidade dos corticosteróides permite-lhes atravessar a membrana celular, e estabelecer interacções com receptores citoplasmáticos. Assim, os corticosteróides participam na regulação genética através do seu efeito inibitório na acetilação da histona no núcleo da célula, podendo induzir ou reprimir a transcrição de genes específicos que codificam proteínas anti-inflamatórias.

Segundo Katzung (2008) e Padden, Skoner e Hochhaus (2008), outros factores que também contribuem para as poderosas propriedades anti-inflamatórias são o facto dos corticosteróides serem responsáveis pela redução da síntese de mediadores inflamatórios, como prostaglandinas e leucotrienos, e estes diminuírem a permeabilidade vascular, reduzirem a presença de edema e inibirem a produção e secreção de muco. Estes fármacos são também responsáveis pelo aumento do número de receptores β_2 adrenérgicos, tornando-os desta forma, mais sensíveis à estimulação β_2 adrenérgica (Katzung, 2008). Porém, e apesar de não actuarem directamente no músculo liso brônquico provocando a sua dilatação, o seu efeito anti-inflamatório é maioritariamente consequência da inibição das citocinas inflamatórias, que consequentemente diminui a hipereactividade brônquica, e reduz a frequência de crises agudas de asma, caso sejam tomados de forma regular (Katzung, 2008).

Uso clínico

Os corticosteróides administrados por via inalatória são o tratamento de eleição no controlo da asma persistente, estando indicados para qualquer idade. A dosagem varia consoante a severidade e o controlo da doença, contudo, verificou-se que mesmo em doses baixas são fármacos bastante potentes (Wells et al., 2006; Nilsson et al., 2014). As propriedades anti-inflamatórias permitem melhorar a função pulmonar, diminuir a hipereactividade brônquica e reduzir as exacerbações agudas. Desta forma, promovem uma redução da morbilidade da doença, assim como uma redução da mortalidade provocada pela asma (Raissy, Kelly, Harkins, & Szeffler, 2013).

A lipofilicidade, solubilidade em água, capacidade de ligação às proteínas plasmáticas e distribuição pelos tecidos determinam que o corticosteróide mais potente é a fluticasona, enquanto que a flunisolida é o corticosteróide menos potente. O corticosteróide administrado oralmente que se apresenta menos potente é a prednisolona. Devido à longa retenção pulmonar que apresenta, a fluticasona é administrada uma vez por dia. Já os corticosteróides com menor tempo de retenção nos pulmões requerem normalmente

duas doses diárias, podendo também ser administrados 3 ou 4 vezes por dia, dependendo da dosagem (Daley-Yates, 2015).

O tratamento de urgência é realizado através de prednisona administrada oralmente, ou recorrendo à metilprednisolona por via intravenosa a cada 6 horas. O tratamento sistémico só está indicado em situações de crise aguda exacerbada com uma grande componente inflamatória. São normalmente utilizados em pacientes num estado mais severo e que não demonstram melhorias com os agonistas β_2 adrenérgicos inalados. A hidrocortisona por via intravenosa é utilizada nos primeiros dias de internamento, passando a ser posteriormente administrada por via oral. O início de acção ocorre passadas 3 horas da administração, e o seu pico máximo acontece entre as 6 e as 10 horas (Wells et al., 2006). Assim que se começa a verificar melhorias na função pulmonar, a dosagem deve ser reduzida calmamente, pois uma interrupção súbita pode provocar efeitos adversos ao nível da glândula pituitária. Também o uso de corticosteróides sistémicos durante longos períodos de tempo deve ser ponderado, pois estes devem ser utilizados na menor dose possível, reduzindo assim a sua toxicidade e os seus efeitos adversos (Katzung, 2008). Como tal, no início do tratamento as doses devem ser mais elevadas e mais frequentes, posteriormente, após a doença estar controlada, pode ir-se reduzindo aos poucos. A resposta aos corticosteróides é demorada, podendo apenas haver melhorias passadas 1 ou 2 semanas, sendo que a melhoria máxima ocorre após 4-8 semanas (Wells et al., 2006).

A eficácia dos corticosteróides inalados no controlo da asma e na redução da frequência e intensidade de exacerbações é melhorada com a associação de agonistas β_2 adrenérgicos de longa duração, e tem ainda a vantagem de apresentar menos riscos em comparação à terapia com doses mais elevadas de corticosteróides por via inalatória (Adcock, Caramori, & Chung, 2008; Raissy et al., 2013).

Em doentes asmáticos mais idosos existe um risco aumentado de falhas no tratamento, particularmente nos doentes que utilizam corticosteróides por via inalatória (Dunn et al., 2015).

Efeitos adversos

Segundo Berair e Brightling (2014) verificam-se menos efeitos adversos quando a via de administração escolhida é a inalatória em vez da oral, devido à menor absorção sistêmica do fármaco. Os efeitos adversos mais comuns são a candidíase oral e a disfonia, mas estes podem ser evitados realizando bochechos após a inalação ou optando por inaladores dosimetrados com câmara expansora. Uma técnica inalatória eficaz pode também demonstrar-se útil para se reduzirem os efeitos adversos. A supressão da glândula pituitária e a consequente diminuição da secreção de cortisol é observada quando as doses do fármaco ultrapassam os 1000 µg por dia, porém doses abaixo desta não estão relacionadas com a supressão da glândula.

Segundo Daley-Yates (2015) a melhoria da função pulmonar é alcançada quando são administrados corticosteróides por via inalatória em doses baixas ou moderadas, sendo que nem todos os doentes beneficiam com doses mais elevadas do fármaco. A inalação de doses baixas ou moderadas é praticamente desprovida de efeitos adversos sistêmicos, podendo apenas promover uma toxicidade mínima, mas as doses mais elevadas aumentam o risco de efeitos colaterais locais tais como tosse irritativa, rouquidão, candidíase orofaríngea, alteração do paladar, secura e irritação da mucosa nasal e oral. O fármaco que é encaminhado para a circulação sanguínea pode causar efeitos sistêmicos como o aumento de peso, hipertensão arterial, alterações psiquiátricas, alterações cutâneas (Padden et al., 2008), supressão adrenal, crescimento retardado em crianças e adolescentes, diminuição da densidade óssea, cataratas, glaucomas e pneumonia em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) (Daley-Yates, 2015).

Interacções medicamentosas

Os corticosteróides administrados por via inalatória devem ser utilizados com precaução quando administrados em simultâneo com fármacos inibidores de CYP 3A4, como é o caso do ritonavir, itraconazol e ketoconazol. A metabolização da isoenzima interfere na

sua *clearance* e disponibilidade sistémica. Como consequência da co-administração destes fármacos têm sido referidos situações de supressão adrenal, síndrome de Cushing e casos de morte (Raissy et al., 2013).

2.2.2 Cromonas

Mecanismo de acção

As cromonas são fármacos que apresentam uma acção preventiva, uma vez que ao inibirem a desgranulação e a libertação de mediadores inflamatórios dos mastócitos, contribuem para a estabilização da membrana dos mesmos (Katzung, 2008). Assim, o cromoglicato dissódico e o nedocromil sódico mesmo não induzindo a broncodilatação nem tendo acção anti-histamínica, inibem a hiper-resposta brônquica provocada pela exposição a elementos alergénicos, como a síntese de IgE pelos linfócitos B. São mais eficazes como fármacos preventivos a longo prazo (Choby & Lee, 2015).

Uso clínico

Estes fármacos, administrados por via inalatória através de inaladores dosimetrados doseáveis ou em solução para nebulização, são apenas utilizados na profilaxia da asma (Wells et al., 2006), especialmente em casos de asma induzida pelo exercício físico, em períodos sazonais e em doentes com asma alérgica, ou antes da exposição a alergénicos conhecidos como o pelo de animal, fumo de tabaco, entre outros. A toma ou inalação de 4 vezes por dia reduz situações de hipereactividade brônquica, diminuindo a intensidade dos sintomas e a necessidade de recorrer a um broncodilatador (Katzung, 2008). Contudo, as melhorias só começam a ser observadas após 1 a 2 semanas da primeira administração de cromonas, sendo que no início do tratamento o doente deverá tomar qualquer uma das cromonas 4 vezes por dia, e só quando os sintomas estiverem estabilizados a posologia deverá ser reduzida para metade no caso de nedocromil, e o cromoglicato deve ser administrado 3 vezes por dia (Wells et al., 2006).

Estes fármacos podem ser associados a um agonista β_2 adrenérgico em casos mais graves (Wells et al., 2006), porém, as cromonas raramente são utilizadas na asma crónica dado que a sua eficácia anti-inflamatória é bastante inferior à eficácia dos corticosteróides inalados (Barnes, 2008).

Efeitos adversos

Devido à má absorção destes fármacos, os efeitos adversos estão relacionados com os locais onde houve retenção do fármaco, estando apenas descritas situações de irritação da garganta, tosse, secura de boca e pieira após administração de cromonas. Estes fármacos podem também provocar situações transitórias de dermatite, miosite ou gastroenterite. Em casos bastante mais raros foi verificado ocorrência de infiltração de eosinófilos nos pulmões (Katzung, 2008).

2.2.3 Antileucotrienos

Mecanismo de acção

Segundo Laidlaw e Boyce (2012) os leucotrienos cisteínicos são eicosanóides inflamatórios provenientes de mastócitos e eosinófilos, e resultam do metabolismo do ácido araquidónico. Na fisiopatologia da asma, os leucotrienos D₄ quando inalados provocam uma broncoconstrição bastante superior à constrição provocada pela metacolina ou histamina (Guimarães, Moura, & Silva, 2006). Além do seu efeito broncoconstritor, estes também apresentam um papel fundamental nos processos inflamatórios das vias aéreas, na medida em que promovem a secreção de muco, aumentam a permeabilidade vascular e interferem no recrutamento de eosinófilos (Laidlaw & Boyce, 2012).

O zafirlucaste e montelucaste sendo agonistas dos receptores do CysLT₁, impedem a acção de broncospasmo, inflamação da parede e quimiotaxia provocada pelos mesmos (Guimarães et al., 2006).

Relativamente ao zileuton, é um anti-leucotrieno que ao inibir a 5-lipoxigenase, impede a síntese de leucotrienos. É um fármaco pouco utilizado, pois é necessário tomar 4 vezes por dia (Guimarães et al., 2006).

Uso clínico

Os antileucotrienos são fármacos utilizados de forma preventiva e regular no controlo de sintomas a longo prazo, mesmo em períodos assintomáticos, não estando indicados em situações agudas de asma (Barnes, 2008). São especialmente indicados em situações de asma induzida por exercício físico, uma vez que têm um papel preventivo e asseguram protecção durante 8 a 12 horas (Guimarães et al., 2006), e ainda na asma induzida por aspirina que afecta cerca de 10% dos asmáticos (Guimarães et al., 2006; Katzung, 2008).

Em comparação com os corticosteróides inalados são menos eficazes relativamente aos seus efeitos no calibre das vias respiratórias, hiper-resposta brônquica e na inflamação das vias aéreas, contudo, em termos de redução da frequência de exacerbações o seu efeito é comparável aos corticosteróides inalados (Katzung, 2008).

A sua administração é realizada por via oral, sendo assim, uma enorme vantagem para pacientes asmáticos que não adiram positivamente à terapia por via inalatória. Em adultos, o montelukaste (10mg) deve ser tomado uma vez por dia, o zafirlucaste (20mg) duas vezes por dia, e o zileuton (400-800mg) 4 vezes por dia, o que o torna o anti-leucotrieno menos prescrito, uma vez que a dose necessária é bastante superior (Katzung, 2008), aumentando assim o risco de elevadas quantidades de enzimas hepáticas (Guimarães et al., 2006).

Estes fármacos são bastante eficazes, na medida em que melhoram os sintomas da asma, promovem uma melhoria da função pulmonar, reduzem a dosagem de agonistas β_2 adrenérgicos e permitem ainda que a dosagem dos corticosteróides inalados seja

reduzida, e nalguns casos, podem mesmo suspender o corticosteróide oral (Guimarães et al., 2006).

Interacções medicamentosas

Os antileucotrienos, por serem metabolizados pelas mesmas enzimas, demonstram essencialmente interacções medicamentosas com fármacos indutores ou inibidores de CYP2C9 e CYP3A4, ou seja, o zafirlucaste apresenta interacções medicamentosas com a aspirina, terfenadina, eritromicina, varfarina e teofilina; o montelucaste apresenta interacções medicamentosas com o fenobarbital, fenitoína, rifampicina; e o zileuton inibe o metabolismo de alguns fármacos como a teofilina e varfarina (Guimarães et al., 2006).

Efeitos adversos

Os antileucotrienos são fármacos significativamente bem tolerados. Apresentam poucos efeitos adversos, tais como o aumento transitório de transaminases que nem exigem a suspensão da administração do fármaco, alterações gastrointestinais, secura de boca, cefaleias, problemas no aparelho respiratório superior, e quanto aos efeitos adversos no sistema nervoso central estão descritos casos de agitação, ansiedade, pesadelos, e insónias. Raramente e em situações mais graves, foram descritos casos de insuficiência cardíaca, vasculite eosinofílica e quadros clínicos semelhantes ao Síndrome de Churg-Strauss (Guimarães et al., 2006).

2.2.4 Anti-IgE

Estudos mais recentes colocam a IgE no centro da fisiopatologia da asma alérgica, visto que a IgE é a grande mediadora dos processos inflamatórios tanto da asma como da rinite alérgica. O omalizumabe é um anti-corpo monoclonal da IgE, cuja capacidade de vinculação à IgE impede a interacção desta com os seus receptores presentes nas células inflamatórias (Mauad, Bel, & Sterk, 2007). Este tratamento está apenas indicado para pacientes atópicos, isto é, que demonstrem predisposição para desenvolver respostas

exageradas de IgE a alérgenos ambientais comuns, e pacientes com asma severa (Barnes, 2010). Estudos clínicos demonstram que o omalizumabe apresenta benefícios em pacientes com asma severa e persistente, em situações em que não se verifica resposta à terapia com corticosteróides inalados, visto reduzir o número de hospitalizações e exacerbações da doença, haver evidências de melhoria da função pulmonar e consequentemente, melhorar a qualidade de vida dos doentes. Segundo estudos realizados após 16 semanas de tratamento com omalizumabe, verificou-se que os níveis de IgE estavam significativamente mais baixos e a inflamação mediada por eosinófilos também se verificou menor. Como tal, esta alternativa terapêutica poderá ser bastante eficaz na redução da inflamação alérgica, mas os seus efeitos na remodelação das vias aéreas ainda não é claro (Pelaia, Vatrella, & Masseli, 2012). Como é um tratamento bastante caro, nem todos os doentes conseguem ter acesso a esta opção terapêutica (Barnes, 2010).

3. Repercussões da doença e da sua terapêutica na cavidade oral

3.1 Alterações salivares

A importância da saliva é muitas vezes subestimada, contudo, do ponto de vista biológico esta é essencial para a cavidade oral. A saliva é maioritariamente constituída por água mas apresenta também constituintes orgânicos e inorgânicos que são responsáveis por diversas funções como a acção antimicrobiana, actividade de enzimas responsáveis pela digestão, capacidade tampão reguladora do pH, lubrificação durante a mastigação, protege os tecidos orais actuando nas estruturas dentárias contra a erosão e a cárie dentária, participa na deglutição, e ainda potencia a sensação gustativa dos alimentos (Macpherson, 2013; Widmer, 2010). Sabe-se que existem sistemas bacterianos presentes na saliva como a imunoglobulina A (IgA) secretora que interfere na adesão e eliminação bacteriana, e enzimas como a lisozima, a lactoferrina e a peroxidase salivar que participam no mecanismo bacteriano. Assim, qualquer alteração no fluxo salivar ou na própria constituição da saliva é um factor de risco bastante significativo que poderá tornar o hospedeiro mais vulnerável à ocorrência de patologias orais (Costa & Xavier, 2008; Widmer, 2010).

Como apenas 10 a 20% do fármaco chega directamente aos pulmões, grande parte do fármaco inalado fica retido na cavidade oral e na orofaringe (Costa & Xavier, 2008; Thomas et al., 2010). Adicionalmente, por existirem receptores β_2 na parótida e nas restantes glândulas salivares, o uso prolongado de agonistas β_2 adrenérgicos afecta estes receptores adrenérgicos, traduzindo-se num aumento desses mesmos receptores com consequências na secreção de proteínas salivares (Costa & Xavier, 2008; Thomas et al., 2010). Assim, ocorre uma diminuição tanto na produção como na secreção salivar, existindo estudos que defendem que o fluxo salivar total decresce em 26% em doentes que utilizam broncodilatadores β_2 adrenérgicos durante períodos prolongados (Godara et al., 2011). Desta forma, os agonistas β_2 são responsáveis pela diminuição da produção e secreção salivar, tendo-se verificado ainda que os doentes asmáticos apresentam uma resposta diminuída pelo AMPc nos linfócitos comparativamente ao

grupo de controlo. Estas alterações são consequências da medicação e não da própria doença (Costa & Xavier, 2008).

Segundo Widmer (2010) e Stensson et al. (2011) em crianças asmáticas verifica-se uma alteração na função salivar devido ao efeito directo da doença (por exemplo, é mais provável que doentes asmáticos sejam respiradores orais), e são observadas também alterações relacionadas com a terapêutica medicamentosa (como a redução do fluxo salivar).

A utilização prolongada de fármacos por via inalatória pode provocar também alterações no paladar (Godara et al., 2011).

3.2 Candidíase oral

A candidíase oral é considerada uma lesão branca-amarelada não epitelial . Resulta de uma infecção fúngica oportunista causada pela *C. albicans* e em menor frequência por outras espécies de *Candida* (Silk, 2014). Trata-se de uma infecção potenciada por vários factores predisponentes como xerostomia, terapia corticosteróide tópica ou sistémica, doenças sistémicas como a diabetes ou imunodeficiência, défice de higiene oral, entre outras. Clinicamente a candidíase oral caracteriza-se por placas brancas dolorosas, macias e destacáveis. Na constituição das placas é possível encontrarem-se fungos, células inflamatórias, bactérias, fibrina, células epiteliais descamadas e resíduos queratócitos. Aquando do exame clínico esta infecção observa-se frequentemente na mucosa jugal, orofaringe, língua e fundo do vestibulo (Regezi, Sciubba, & Jordan, 2008).

A associação entre a terapia com corticosteróides por via inalatória e o aparecimento de candidíase é frequentemente referido na literatura. Esta correlação é explicada pela quantidade de fármaco retida na orofaringe, visto que apenas entre 10 a 20% do fármaco

atinge os pulmões (Thomas et al., 2010). Sendo a candidíase oral uma das repercussões da terapêutica com agonistas β_2 adrenérgicos, de forma isolada, ou em associação com corticosteróides inalados, verifica-se que em crianças asmáticas o risco do aparecimento de candidíase oral é superior após ser feita a medicação com glucocorticóides inalados, especialmente se as crianças apresentarem fluxo salivar reduzido (Widmer, 2010). Os pacientes que utilizam doses elevadas de corticosteróides inalados durante longos períodos são os mais afectados por candidíase (Thomas et al., 2010), pois os corticosteróides provocam diminuições no pH salivar, tornando assim a cavidade oral um alvo bastante susceptível à infecção pela *Candida albicans* (Widmer, 2010; van Boven, Berg, & Vegter, 2013). Os corticosteróides inalados são também responsáveis por diminuir os valores de IgA na saliva. Esta alteração no hospedeiro pode potenciar o aparecimento da infecção. Adicionalmente, foi ainda verificado que os pacientes tratados com corticosteróides inalados apresentam concentrações superiores de glucose na saliva quando comparados a pessoas saudáveis. Este aumento de glucose na saliva promove o crescimento, a proliferação e a adesão da *candida albicans* na mucosa oral (Thomas et al., 2010).

Em condições normais a saliva é responsável por manter a integridade dos tecidos moles e duros através dos seus constituintes como as mucinas, água e glicoproteínas ricas em prolina. Assim, estes formam uma capa seromucosa que protege os tecidos contra bactérias, fungos e infecções virais, porém em situações em que ocorre um desequilíbrio seja no fluxo ou na constituição da própria saliva, esta deixa de exercer a sua função protectora, alterando-se a homeostase oral, e facilitando a colonização fúngica e bacteriana (Khalifa, Abouelkheir, Khodiar, & Mohamed, 2014).

3.3 Cárie dentária

A cárie dentária é das doenças crónicas mais prevalentes no mundo inteiro. É uma patologia resultante de uma interação bastante complexa entre bactérias produtoras de ácidos e factores do hospedeiro como a constituição do próprio esmalte, a saliva ou o pH na cavidade oral. A doença pode desenvolver-se tanto na coroa como na raiz do

dente, e pode comprometer a saúde oral de crianças ainda com dentição decídua e de adultos, comprometendo a dentição definitiva. Pode tornar-se bastante agressiva e levar à perda de peças dentárias. Os factores de risco incluem factores físicos, biológicos, ambientais e comportamentais. Deste modo, a existência de bactérias cariogénicas, más técnicas de higiene oral, exposição insuficiente a componentes fluoretados, má alimentação e pobreza são factores etiológicos que conjugados entre si potenciam o desenvolvimento da doença (Selwitz, Ismail, & Pitts, 2007; Khalifa et al., 2014). Apesar de ser uma patologia resultante de uma interação muito complexa, sabe-se que o *Streptococcus mutans* é o principal microorganismo promotor da mesma (Mattos-Graner, Klein, & Smith, 2014). São também os microorganismos cariogénicos os responsáveis pela destruição gradual e centrípeta dos tecidos mineralizados do dente (Costa & Xavier, 2008). A presença de placa bacteriana é indispensável no desenvolvimento da cárie dentária, dado que induz a fermentação de diversos açúcares como a sacarose, frutose e glucose que consequentemente irão originar a formação de ácidos e diminuição do pH, conduzindo à dissolução de constituintes do esmalte dentário como os cristais de hidroxiapatite (Stensson et al., 2010). Clinicamente a lesão inicial de cárie é reversível e apresenta-se como uma *white spot* na superfície do dente. Esta lesão inicial pode progredir para uma lesão mais escurecida onde é possível detectar cavitação na superfície dentária. As lesões de cárie encontradas em doentes asmáticos são mais frequentes nas faces vestibulares dos dentes anteriores e nas faces oclusais dos dentes posteriores (Godara et al., 2011).

Em condições normais, a saliva é responsável pela protecção das estruturas dentárias evitando a desmineralização dentária. No entanto, em situações em que o fluxo ou a constituição salivar se encontre alterada, esta não vai exercer a sua função protectora de igual forma (Godara et al., 2011). A saliva consegue influenciar a incidência da cárie dentária de quatro modos: primeiro pela sua capacidade mecânica de limpeza que promove uma menor acumulação de placa bacteriana; em segundo lugar reduz a solubilidade do esmalte através dos seus constituintes iónicos como o cálcio, fosfato e iões fluoreto equilibrando assim os processos de desmineralização-remineralização. É responsável pela capacidade tampão, isto é, neutraliza os ácidos resultantes dos microorganismos cariogénicos ou da própria alimentação, prevenindo assim a desmineralização dentária. Apresenta também um papel antimicrobiano em que os

componentes responsáveis são IgA, outras imunoglobulinas, lisozimas, lactoferrina, lactoperoxidase, mucinas, cisteína, histatina, e glicoproteínas ricas em prolina que impedem a adesão de micróbios aos tecidos orais e previnem a proliferação de microorganismos, sendo fundamental na preservação da saúde oral (Thomas et al., 2010; Khalifa et al., 2014).

Existem evidências que permitem associar a asma à cárie dentária, seja pela terapêutica prolongada com agonistas β_2 e corticosteróides administrados por via inalatória que provocam diminuição do fluxo salivar e alteram o pH da placa, respectivamente, seja por consequência de uma dieta cariogênica com recurso a xaropes açucarados. Contudo, acredita-se que a terapêutica por via inalatória consegue alterar por si só a homeostase oral (Samec, Amaechi, Battelino, Krivec, & Jan, 2013). Os fármacos agonistas β_2 são responsáveis pela diminuição do fluxo salivar que abaixo de 0,7 ml/minuto aumenta o risco de desenvolvimento de cárie, promovendo simultaneamente o aumento da proliferação de *Lactobacillos* e *Streptococcus mutans*. O fluxo salivar diminuído ou hipossalivação provoca uma redução da acção protectora da saliva na cavidade oral. Isto é, a saliva fica com a sua capacidade tampão reduzida, e perde também a capacidade de limpar e neutralizar os ácidos resultantes das substâncias fermentáveis, conduzindo assim à falta de remineralização do esmalte dentário (Widmer, 2010; Khalifa et al., 2014). Na verdade, após 30 minutos de realizar terapia broncodilatadora com agonistas β_2 por via inalatória, ocorre uma diminuição significativa no pH da saliva e da placa ficando abaixo de 5.5, valor a partir do qual se verifica a ocorrência de desmineralização do esmalte. Além de serem responsáveis pela diminuição do fluxo salivar, proliferação de microorganismos cariogénicos e diminuição do pH, os fármacos utilizados no tratamento da asma contêm grandes quantidades de hidratos de carbono fermentáveis, pois alguns inaladores de pó seco são constituídos por açúcares, como a lactose e a sacarose, para os pacientes suportarem mais facilmente o sabor da medicação. Uma terapia frequente e prolongada com estes inaladores açucarados, em associação com a diminuição do fluxo salivar pode potenciar o desenvolvimento da cárie dentária. Para suportar esta teoria, foi verificado que crianças asmáticas evidenciam uma prevalência de cárie superior na dentição definitiva comparativamente a crianças saudáveis, tendo-se também associado o aumento da prevalência de cárie dentária à severidade da asma (Thomas et al., 2010).

Deste modo, defende-se que o risco aumentado de cárie esteja relacionado com a asma, com a sua farmacoterapia e com a interação entre os dois, pois os factores de risco incluem a diminuição do fluxo salivar e a diminuição do pH que irão potenciar a desmineralização da estrutura dentária (Stensson et al., 2010; Khalifa et al., 2014). Também a duração da farmacoterapia tem consequências bastante significativas no risco de desenvolvimento da cárie (Khalifa et al., 2014).

Para além do uso de terapia que potencia o aparecimento de cárie, muitas crianças ingerem bebidas açucaradas após administração dos fármacos para anular o sabor deixado por estes. Estas bebidas em conjunto com as consequências provenientes da respiração oral típica dos asmáticos e da redução do fluxo salivar provocado pelos agonistas β_2 poderão ser a causa do risco aumentado de cárie em doentes asmáticos (Thomas et al., 2010).

3.4 Doença Periodontal

O periodonto é constituído por quatro elementos: gengiva, cemento, osso alveolar e ligamento periodontal. Em situação de saúde, a gengiva apresenta-se rosada, com consistência firme e não ocorre sangramento à escovagem. A gengivite representa um estado inicial e reversível da doença periodontal, podendo ou não progredir para periodontite. Aquando da ocorrência de gengivite, verifica-se clinicamente a presença de placa bacteriana, eritema, edema, sangramento e aspecto brilhante da gengiva (Cekici, Kantarci, Hasturk, & van Dyke, 2014). Já a periodontite é uma situação de natureza infecciosa que envolve os tecidos que suportam o dente. Clinicamente apresenta as mesmas características da gengivite e ainda se caracteriza pela perda das fibras de colagénio e consequentemente perda de inserção, surgem bolsas periodontais e reabsorção óssea do osso alveolar. Se a doença não for tratada o osso alveolar continua a ser destruído, o dente ganha mobilidade e como consequência pode haver perda de peças dentárias (Ramseier, Duong, & Schmid, 2014).

A saliva desempenha um papel protector fundamental contra a doença periodontal. Quando ocorrem alterações no fluxo ou na constituição salivar por uso de fármacos, a resposta protectora da saliva vai estar condicionada e vai influenciar a severidade da doença periodontal (Godara et al., 2011; Stensson et al., 2011). Desta forma, devido a alterações proteicas e iónicas na saliva, tais como o aumento da concentração de cálcio e fósforo provenientes de secreções das glândulas submaxilar e parótida, também se tem verificado uma maior prevalência de cálculos dentários em crianças asmáticas (Costa & Xavier, 2008; Thomas et al., 2010; Fiyaz et al., 2013).

À semelhança do que acontece na asma, também o mecanismo patogénico da doença periodontal é caracterizado pela resposta imunitária-inflamatória (Costa & Xavier, 2008). As alterações periodontais na cavidade oral relacionadas com a asma devem-se à activação patológica do sistema imunitário pela própria doença, à terapêutica inalatória e à interação entre ambas (Godara et al., 2011). Em vários estudos sobre a prevalência de gengivite em asmáticos, verificou-se que estes doentes apresentam um risco superior em comparação com grupos de controlo constituídos por pessoas saudáveis. Como causa do aumento da incidência de gengivite são conhecidos factores como: a existência de uma resposta imunitária deficiente em doentes asmáticos; frequentemente estes doentes são respiradores orais, especialmente em episódios agudos da doença; e como consequência da respiração oral é potenciada a desidratação da mucosa alveolar (Godara et al., 2011; Widmer, 2010). Também se verificou que os doentes asmáticos têm uma maior incidência de doença periodontal e menor fluxo salivar comparativamente a pessoas não asmáticas (Shashikiran et al., 2007; Stensson et al., 2011). Foram ainda verificados valores bastante elevados de IgE na saliva e no tecido gengival de doentes asmáticos. Sabe-se que a IgE é responsável pela destruição do periodonto, revelando ser uma das causas de desenvolvimento da doença periodontal (Thomas et al., 2010).

Relaciona-se o aumento da prevalência da doença periodontal com doentes asmáticos que utilizem corticoterapia inalatória, pois apenas cerca de 10 a 20% da dose dos inaladores pressurizados doseáveis chega aos pulmões, ficando o resto na orofaringe (Costa & Xavier, 2008; Godara et al., 2011). Os corticosteróides inalados contribuem

para o desenvolvimento da gengivite, uma vez que estudos evidenciam que crianças asmáticas que recorrem a estes fármacos, em particular à beclometasona administrada por via inalatória, apresentam maior incidência de gengivite em comparação com grupos de controlo constituídos por crianças saudáveis (Costa & Xavier, 2008). Os corticosteróides inalados são também responsáveis pela diminuição da densidade óssea. Quando estes fármacos são utilizados em grandes doses e durante longos períodos de tempo, podem ter um papel desencadeador no início e na progressão da doença periodontal. Foi também relacionado o seu uso prolongado com a perda de estruturas dentárias, em particular na mandíbula (Thomas et al., 2010).

3.5 Erosão dentária

Define-se erosão dentária como perda de esmalte e dentina devido à acção de ácidos na cavidade oral. Neste processo de perda dentária não existe acção bacteriana, tratando-se unicamente de um processo químico no qual ocorre dissolução cristalina (Taji & Seow, 2010). O processo de desmineralização do esmalte ocorre quando o pH atinge valores inferiores a 5.5. Conhecem-se várias fontes extrínsecas de ácidos como as bebidas gaseificadas, sumos de frutas, bebidas energéticas ou fármacos; e fontes intrínsecas como o refluxo gastroesofágico ou desordens alimentares como a bulimia (Taji & Seow, 2010; Widmer, 2010). Clinicamente, as alterações dentárias provocadas pela erosão são mais evidentes nos bordos incisais e faces oclusais de praticamente todas as peças dentárias. Caracterizam-se por superfícies lisas e brilhantes, alguma perda de anatomia dentária, aumento da translucidez do bordo incisal, zonas com esmalte ausente e alterações anatómicas do bordo incisal (Seong et al., 2015). Em termos de intensidade de perda de estrutura dentária é clinicamente mais evidente nas faces palatinas dos incisivos superiores e nas faces linguais de incisivos inferiores, relacionando estas alterações com a acção dos ácidos extrínsecos (Costa & Xavier, 2008).

A erosão é das alterações orais mais encontradas nos doentes asmáticos (Costa & Xavier, 2008), pois segundo Thomas, Kundabala, Shetty e Parolia (2008) a medicação para a asma é um dos principais factores de risco de erosão dentária, na medida em que diversos fármacos reduzem a capacidade protectora da saliva contra os ácidos

intrínsecos e extrínsecos. De acordo com Widmer (2010), os fármacos utilizados no tratamento da asma com maiores implicações na erosão dentária são os fármacos broncodilatadores, como é o caso dos agonistas β_2 adrenérgicos que promovem processos erosivos, sendo também responsáveis pela diminuição do fluxo salivar e alterações no paladar. Também as metilxantinas como a aminofilina e teofilina, provocam o relaxamento da musculatura lisa, causando consequentemente refluxo gastroesofágico, que é sem sombra de dúvidas um dos factores etiológicos da erosão dentária.

A saliva desempenha um papel importantíssimo também na prevenção da erosão dentária, uma vez que actua directamente contra o agente erosivo. Para além disso, com a presença de ácidos na cavidade oral vai ocorrer um aumento do fluxo salivar possibilitando à saliva diluir, limpar e neutralizar os ácidos existentes na boca. Além de actuar directamente nos ácidos, a saliva tem a capacidade de formar uma membrana protectora – a película adquirida- esta envolve a superfície dentária e impede os ácidos de desmineralizarem o esmalte e a dentina. Esta camada descreve uma permeabilidade selectiva que desempenha um papel fulcral na reparação do esmalte. A saliva é ainda essencial nos processos de remineralização, ou seja, consegue promover o processo de remineralização no esmalte e dentina afectados pela erosão devido aos seus constituintes como o cálcio, o fósforo e os fluoretos (Hara & Zero, 2014).

Também a xerostomia, provocada por diversos fármacos anti-asmáticos, pode contribuir para o aumento da erosão dentária, visto que o baixo fluxo salivar afecta a capacidade tampão da saliva. Adicionalmente, também a escovagem dos dentes logo após uma exposição a ácidos pode danificar ainda mais a estrutura dentária e promover a perda de esmalte. Tal facto faz com que não seja aconselhável doentes asmáticos escovarem os dentes logo após ter sido administrada terapia por via inalatória (Widmer, 2010).

3.6 Halitose

Segundo Costa e Xavier (2008) a halitose é uma das queixas mais frequentes dos doentes asmáticos, sendo uma manifestação patológica que limita a vida social principalmente de quem sofre de halitose. Afeta o bem-estar do indivíduo, a forma como comunica e se relaciona em contexto familiar ou profissional. Muitas vezes tem consequências graves na auto-estima do doente. Segundo Sankari e colaboradores (2014) o problema da halitose é visto como um sintoma e não como uma doença. A halitose pode ser um indicador oral de diversas situações sistémicas, encontrando-se muitas vezes associada a xerostomia, infecções orais e patologias sistémicas (Godara et al., 2011; Bollen & Beikler, 2012).

Conhecem-se variados factores que contribuem para a halitose como a falta de higiene oral, existência de doença periodontal, acumulação de placa bacteriana na superfície lingual, medicação, alterações do pH salivar, alimentação, fluxo salivar diminuído, infecções no tracto respiratório e gastrointestinal, a asma, entre outras (Bollen & Beikler, 2012; Sankari et al., 2014). Estes factores em conjunto com a acção bacteriana a partir de compostos voláteis com mau odor, como o metilo mercaptano, o sulfureto de hidrogénio e o sulfureto de dimetilo, que provocam a destruição de células epiteliais, proteínas séricas, compostos salivares e restos alimentares provocam o mau hálito ao qual se trata por halitose (Sankari et al., 2014).

Sendo a halitose uma situação reversível, poderá ser tratada após se conhecer a sua causa (Costa & Xavier, 2008; Bollen & Beikler, 2012). Porém, as pessoas que sofrem de halitose fazem parte de grupos de risco e, como tal, merecem um especial acompanhamento e cuidado pelo médico dentista (Sankari et al., 2014).

3.7 Má oclusão

A asma caracteriza-se pela obstrução crónica das vias aéreas superiores, como tal, é frequente doentes asmáticos serem também respiradores orais (Stensson et al., 2011). A

respiração oral tão típica em doentes asmáticos está associada a alterações no equilíbrio dento-facial que provocará consequentemente distúrbios funcionais na mastigação, fonação e estética dentária. As alterações mais frequentes relacionadas com respiradores orais descritas na literatura são: mordidas cruzadas posteriores uni ou bilaterais, mordida aberta anterior, estreitamento da arcada superior em forma de V, rotação posterior da mandibular, prognatismo maxilar e aumento da altura facial antero-superior (Belmont-Laguna, Godina-Hernández, & Ceballos-Hernández, 2008; Lione, Buongiorno, Franchi, & Cozza, 2014). É essencial estabelecer um diagnóstico precoce, pois devido à sua reversibilidade, estas alterações dento-faciais podem ser corrigidas recorrendo à ortodontia (Belmont-Laguna et al., 2008).

A presença de disfonia, irritação da garganta ou hipertrofia lingual é também descrita, porém são casos bastante raros (Costa & Xavier, 2008). Na tabela 3 estão descritos os principais efeitos adversos na cavidade oral causados pela medicação anti-asmática.

Tabela 3: Efeitos adversos na cavidade oral causados por medicamentos anti-asmáticos (adaptado de Thomas et al., 2010; Lione et al., 2014)

Manifestações orais	Possível causa farmacológica
Cárie dentária	Agonistas $\beta 2$ adrenérgicos e hidratos de carbono fermentáveis presentes neste tipo de medicação
Erosão	Broncodilatadores por via inalatória (agonistas $\beta 2$ -adrenérgicos, aminofilina e teofilina)
Doença Periodontal	Corticosteróides por via inalatória (beclometasona)
Alterações salivares	Agonistas $\beta 2$ adrenérgicos
Halitose	Agonistas $\beta 2$ adrenérgicos
Candidíase oral	Corticosteróides tópicos ou sistémicos; agonistas $\beta 2$ adrenérgicos isolados ou em associação com corticosteróides por via inalatória
Má oclusão	Respiração oral

4. O doente asmático na consulta de medicina dentária

Para evitar crises agudas no consultório de medicina dentária, o profissional de saúde deverá informar-se junto do doente sobre a frequência das crises, quando ocorreu a última crise aguda e qual o esquema terapêutico actual (Malamed, 2014). Deve ser realizada uma história clínica completa e detalhada, e o doente deverá trazer consigo a medicação habitualmente utilizada. A medicação deverá estar num local de fácil acesso para o doente, de forma a que possa ser facilmente utilizado, dado que em caso de crise aguda o broncodilatador apresenta efeitos rápidos, tornando-se capaz de reverter situações de broncoconstrição rapidamente (Schwartz, 2012; Malamed, 2014). Caso tenhamos um doente assintomático ou com a asma controlada pode-se dar início ao tratamento, porém, se o doente estiver com pieira ou se a doença não estiver controlada, a consulta deverá ser remarcada (Scully, 2014).

Apesar das causas ainda não serem conhecidas, sabe-se que as intervenções dentárias reduzem a função pulmonar dos doentes asmáticos em cerca de 15% (Emara et al., 2013). O ambiente do consultório dentário é extremamente propício à ocorrência de crises agudas. As crianças, principalmente, sentem alguma ansiedade neste tipo de ambiente que pode ser um factor desencadeante de ataques agudos. Para evitar esta ansiedade o médico dentista e toda a sua equipa médica deverão adoptar uma abordagem calma e adaptada à situação, sem provocar mais ansiedade no doente (Zhu et al., 1996; Malamed, 2014).

A **sedação consciente**, recorrendo tanto às benzodiazepinas como à hidroxizina, pode ser perfeitamente utilizada no doente asmático, pois não induz situações de broncoconstrição, tendo apenas efeitos sedativos e anti-histamínicos (Kil, Zhu, Wagnen, & Abdulhamid, 2003; Koirala, Pandey, Saksen, Kumar, & Sharma, 2006). Também o óxido nitroso pode ser utilizado em crianças e adultos asmáticos na sedação inalatória consciente, visto que apresenta efeitos analgésicos e ansiolíticos bastante úteis em intervenções clínicas. Além de que, em crianças com asma leve e moderada, o uso de óxido nitroso em conjunto com oxigénio pode mesmo prevenir o aparecimento de

sintomas. Todavia, em pacientes com asma severa, não está indicado o uso da sedação consciente inalatória com óxido nitroso pois pode provocar irritação nas vias aéreas (Day, 2000; Malamed, 2014).

Relativamente ao uso de **anestésicos locais** com vasoconstritores na prática da medicina dentária, estes têm sido usados de forma segura. Contudo, há que ter algum cuidado uma vez que estes podem ter um efeito agonista, potenciando o efeito dos agonistas β_2 adrenérgicos que irá resultar em situações de aumento da pressão arterial, palpitações e até arritmias (Zhu et al., 1996).

Também certos **fármacos**, como a aspirina e outros anti-inflamatórios não esteróides (AINE) bastante utilizados na prática da medicina dentária, merecem especial cuidado, pois cerca de 10% dos pacientes asmáticos são alérgicos a estes fármacos, podendo resultar em situações de broncoconstrição (Baxter, 2011). O paracetamol é uma das alternativas para estes doentes (Emara et al., 2013), podendo também optar-se pelo celecoxib, etoricoxib e meloxicam que geralmente não provocam broncoconstrição em pacientes com sensibilidade à aspirina e a outros AINE. Adicionalmente, a aspirina, nimesulida e piroxicam apresentam a vantagem de não interferir com a farmacocinética da teofilina (Baxter, 2011).

Já os doentes asmáticos medicados com glucocorticóides sistémicos merecem um acompanhamento bastante especial. Habitualmente estes doentes precisam de terapia de substituição para evitar uma insuficiência adrenal aguda, sendo muitas vezes também necessário adoptar medidas profilácticas antibióticas para prevenir possíveis complicações pós-operatórias. Quanto à eritromicina, esta não está indicada em doentes que tomem regularmente teofilina, uma vez que este antibiótico interfere com o metabolismo da teofilina, provocando um aumento da concentração de mesma no sangue (Emara et al., 2013).

Segundo Schwartz (2012), em caso de **ocorrência de um episódio agudo de asma**, o médico dentista deverá primeiramente interromper o tratamento dentário e remover

todos os materiais e instrumentos da boca do doente; de seguida deverá sentar confortavelmente o doente com os braços apoiados nas costas da cadeira. Posteriormente, o doente deverá recorrer à sua terapia broncodilatadora por via inalatória. As melhorias devem ocorrer passados 15 segundos de ter inalado o fármaco. Porém, caso não haja qualquer melhoria o processo deve ser repetido. Se após a inalação de 3 doses do broncodilatador o paciente não se apresentar estável, então devem ser tomadas medidas adicionais como a administração de oxigénio e contactar o serviço de emergência. Quando estamos perante um doente adulto deve ser administrada epinefrina a uma concentração de 1:1000, se for criança a concentração deverá ser 1:2000. Se a crise asmática for resolvida rapidamente, e o paciente se encontrar estável, poderá ficar por sua conta. Contrariamente, se o doente precisar de assistência médica ou de administração de epinefrina, então deverá ser transportado para o hospital onde lhe serão prestados os cuidados devidos. Nestes casos é importante determinar-se a causa do ataque, seja devido à ansiedade ou despoletado por algum elemento alergénico. Assim, poderá evitar-se um novo ataque durante a próxima consulta de medicina dentária.

Em doentes asmáticos a **prevenção do aparecimento de patologias orais** torna-se ainda mais essencial. Como tal, o médico dentista tem um papel bastante importante no que diz respeito à implementação de medidas preventivas (Costa & Xavier, 2008). É fundamental que o profissional de saúde ensine as técnicas de higiene oral e motive os doentes, tendo como objectivo prevenir patologias como a doença periodontal ou a cárie dentária. Naturalmente este reforço deverá ser incentivado com os pais no momento de marcarem a primeira visita ao médico dentista durante o primeiro ano de vida da criança asmática (Widmer, 2010). Todavia, o desinteresse em relação aos cuidados de saúde por parte das crianças asmáticas e dos pais destas poderá conduzir a consequências graves na cavidade oral (Costa e Xavier, 2008; Thomas et al., 2010). O médico dentista deverá informar os pais da necessidade extrema de escovar os dentes antes da criança ir dormir no caso da terapêutica ser administrada à noite (Widmer, 2010).

Pacientes que façam terapia inalatória frequente com corticosteróides devem ser controlados frequentemente pelo médico dentista devido ao seu elevado risco de perda de densidade óssea e consequentemente perda de estruturas dentárias, em particular na mandíbula. A densidade óssea deve ser controlada recorrendo a meios complementares de diagnóstico (Thomas et al., 2010). Em cada consulta deverá ser reforçada a susceptibilidade do doente vir a sofrer de patologias orais, e deste modo, o médico dentista deverá ter um papel educativo (Godara et al., 2011).

Relativamente a distúrbios dento-faciais provocados pela respiração oral típica de doentes asmáticos, o médico dentista deve estar atento a estas alterações de modo a fazer um diagnóstico precoce. Assim, as alterações serão corrigidas o mais cedo possível para evitar intervenções mais complexas no futuro (Belmont-Laguna et al., 2008).

Para prevenir a erosão dentária, o profissional de saúde poderá aconselhar o doente asmático a utilizar dentífricos que contenham nitrato de potássio, fluoretos, fosfopéptidos e glicerol. Todos estes componentes evidenciam capacidade de remineralização da estrutura dentária (Taji & Seow, 2010; Jones et al., 2014).

Como **advertências ao doente asmático**, o médico dentista deverá encorajar os doentes a fazerem visitas frequentes ao consultório; e deverá ensinar técnicas de higiene oral adequadas a cada doente e motivá-lo. É relevante que adopte medidas preventivas contra a cárie dentária, como o recurso a selantes de fissura ou a suplementos flouretados, especialmente se fizer farmacoterapia broncodilatadora com agonistas β_2 adrenérgicos. É importante que alerte o doente sobre a escovagem logo após a terapia por via inalatória. Esta deve ser evitada porque pode danificar o esmalte já fragilizado anteriormente devido ao pH ácido do fármaco. O médico dentista deve ainda prescrever um colatório antimicrobiano; aconselhar o doente asmático a realizar bochechos com água após realizar terapia por via inalatória; incentivar o doente a

ingerir mais água para reverter a sensação de boca seca; aconselhar a mastigação de pastilhas sem açúcar ou constituídas por substitutos como o xilitol, entre outros, de modo a aumentar a produção e secreção salivar, pois o uso destas 1 minuto após ter sido feito o inalador permite a neutralização do pH da placa, e potencia a capacidade tampão da própria saliva. O médico dentista deve incentivar o doente a ser acompanhado por um especialista bronco-pneumologista de modo a que os inaladores de pó seco ou os inaladores pressurizados doseáveis sejam utilizados de forma adequada, e assim maior porção do fármaco atinja as vias aéreas e os pulmões e não fique retido na orofaringe. Em doentes asmáticos é importante prescrever antimicóticos tópicos como a nistatina, no caso do doente ter um risco acrescido de candidíase oral ou ter factores predisponentes como patologias imuno-supressoras ou baixo fluxo salivar. O médico dentista deve também aconselhar nutricionalmente o doente asmático para que este evite comidas e bebidas com elevados teores de açúcares, evitando os hidratos de carbono refinados, dando assim preferência a alimentos duros e ricos em fibra como a fruta, vegetais, queijo ou frutos secos que apresentam um baixo potencial cariogénico (Godara et al., 2011; Thomas et al., 2010). Contudo, o sucesso destes métodos preventivos e da aceitação destes conselhos médicos depende sempre do doente, da sua aceitação e cooperação (Taji & Seow, 2010).

É fundamental que a comunicação seja melhorada entre o doente adulto/pais da criança asmática e todos os profissionais de saúde (onde está incluída uma equipa multidisciplinar constituída por médicos dentistas e médicos especialistas, como alergologistas, por exemplo). Deste modo, todos têm acesso à informação actualizada do doente, e assim, torna-se possível melhorar os cuidados prestados, contribuindo também para a redução da morbilidade e mortalidade associada à asma (Szeffler, 2015).

III. Conclusão

Esta revisão bibliográfica sintetiza a relevância da asma nos dias de hoje, dado tratar-se de um problema de saúde pública, afectando cerca de 300 milhões de pessoas por todo o mundo. É uma doença que apresenta impactos psicológicos e económicos muito significativos na sociedade, influenciando directa e indirectamente a qualidade de vida do doente asmático e das pessoas que o rodeiam.

O aumento da sua prevalência traz consigo a necessidade crescente de um melhor entendimento da fisiopatologia e dos factores genéticos relacionados a si. Adicionalmente, uma melhor compreensão da doença potencia a descoberta de novos fármacos, sendo esperado que um dia, estes consigam preencher as necessidades específicas de cada indivíduo, e assim, melhorar também a qualidade de vida do doente asmático. Actualmente ainda existe uma grande percentagem de doentes asmáticos que não tem a sua doença controlada, e como tal, estes avanços científicos ao permitirem o aparecimento de novos fármacos, com novos mecanismos e vias de actuação, irão promover um melhor controlo da asma, o decréscimo de hospitalizações e diminuição da morbilidade da doença.

Também a saúde oral apresenta um papel crucial na qualidade de vida dos pacientes, uma vez que o seu comprometimento acarreta situações de dor e desconforto. A cronicidade associada à asma e às patologias orais influencia significativamente a qualidade de vida do doente asmático, uma vez que interfere em contextos sociais, profissionais e escolares. Torna-se então de extrema importância relacionar o impacto tanto da asma como da medicação anti-asmática na cavidade oral.

Após revisão de vários artigos, conclui-se que os fármacos com maior relevância no aumento de risco de aparecimento de patologias orais são os administrados por via inalatória como os agonistas β_2 adrenérgicos, corticosteróides, cromonas e

anticolinérgicos, uma vez que a administração através de inaladores e nebulizadores promove a retenção de grandes quantidades do fármaco na orofaringe, comprometendo assim a saúde oral do doente. Adicionalmente, os fármacos anti-asmáticos exercem efeitos negativos na saliva, alterando a sua composição e quantidade secretada, impedindo-a de proteger e manter a integridade dos tecidos duros e moles orais.

Embora muitas vezes seja esquecido, é importante compreender o papel biológico da saliva na cavidade oral, dado que devido aos seus elementos constituintes e às suas diversas propriedades, a saliva quando em condições de saúde, é um elemento chave na manutenção da saúde oral. Todavia, como os fármacos anti-asmáticos exercem nela um papel negativo, o risco de aparecimento de patologias orais, tais como cárie dentária, erosão dentária, alterações salivares, doença periodontal, má oclusão e candidíase oral, revela-se superior em doentes asmáticos.

O uso de terapêutica prolongada exige uma especial atenção nos cuidados de higiene oral e requer medidas profiláticas adicionais. A prevenção das patologias orais engloba o diagnóstico e a intervenção de forma precoce, assumindo aqui o médico dentista um papel essencial perante o doente asmático. Para além disso, o doente deve ser visto como um todo, isto é, relacionar a existência de patologias sistémicas com as alterações orais é um dever do médico dentista.

Para o médico dentista, esta revisão bibliográfica poderá funcionar como um guia de abordagem ao doente asmático, tanto em situações em que é necessário reforçar uma atitude essencialmente preventiva e educativa, como em situações de crises agudas no consultório de medicina dentária. Neste caso, o médico dentista deverá conhecer os procedimentos necessários para poder estabilizar o doente. É, assim, essencial conhecer a história clínica completa do doente, de forma a poder prestar-lhe o melhor cuidado de saúde possível, diminuindo a morbilidade da doença asmática e das patologias orais, oferecendo condições necessárias para uma melhor qualidade de vida do doente.

IV. Bibliografía

- Adcock, I. M., Caramori, G., & Chung, K. F. (2008). New targets for drug development in asthma. *The Lancet*, 372(9643), 1073-1087.
- Albertson, T. E., Schivo, M., Gidwani, N., Kenyon, N. J., Sutter, M. E., Chan, A. L., & Louie, S. (2013). Pharmacotherapy of critical asthma syndrome: current and emerging therapies. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 48(1), 7-30.
- Almeida, A. B., Covas, A., Prates, L., & Fragoso, E. (2009). Asthma hospital admission and mortality in mainland Portugal 2000–2007. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*, 15(3), 367-383.
- Alonso, A. T., Viña, A. L., & Gil, P. U. (2014). Actualización en asma. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(65), 3861-3873.
- Antunes, A. F., Bárbara, C., Gomes, E. M. (2013). Programa Nacional para as doenças respiratórias – DGS.
- Barnes, P. J. (2008). Drugs for airway disease. *Medicine*, 36(4), 181-190.
- Barnes, P. J. (2010). New therapies for asthma: is there any progress?. *Trends in pharmacological sciences*, 31(7), 335-343.
- Barnes, P. J. (2012, December). New drugs for asthma. In *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 33(6), 685-694.
- Barnes, P. J. (2013). Theophylline. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 188(8), 901-906.
- Baxter, K. (2011). *Stockley's Drug Interactions*. London: Pharmaceutical Press.
- Belmont-Laguna, F., Godina-Hernández, G., & Ceballos-Hernández, H. (2008). El papel del pediatra ante el síndrome de respiración bucal. *Acta Pediatr Mex*, 29(1), 3-8.
- Berair, R., & Brightling, C. E. (2014). Asthma Therapy and Its Effect on Airway Remodelling. *Drugs*, 74(12), 1345-1369.

- Bollen C. & Beikler T. (2012). Halitosis: the multidisciplinary approach. *International Journal of Oral Science*. 4, 55–63.
- Boushey, H. A., & Katzung, B. G. (2007). *Drugs used in asthma. Basic and Clinical Pharmacology*. (10^a edição). Nova Iorque: Mcgraw Hill.
- Bousquet, J., Heinzerling, L., Bachert, C., Papadopoulos, N. G., Bousquet, P. J., Burney, P. G., ... Demoly, P. (2012). Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*, 67(1), 18–24.
- Campos, L. E. M. (2000). Beta dois-agonista de longa duração na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). *J. pneumol*, 26(3), 129-36.
- Cazzola, M., Page, C. P., Calzetta, L., & Matera, M. G. (2012). Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacological reviews*, 64(3), 450-504.
- Cazzola, M., Page, C. P., Rogliani, P., & Matera, M. G. (2013). β 2-agonist therapy in lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 187(7), 690-696.
- Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., & Van Dyke, T. E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 64(1), 57-80.
- Chen, W., Lynd, L. D., FitzGerald, J. M., Marra, C. A., Rousseau, R., & Sadatsafavi, M. (2015). The added effect of comorbidity on health-related quality of life in patients with asthma. *Quality of Life Research*, 1-11.
- Choby, G. W., & Lee, S. (2015, September). Pharmacotherapy for the treatment of asthma: current treatment options and future directions. In *International forum of allergy & rhinology* (Vol. 5, No. S1, pp. S35-S40).
- Daley-Yates, P. T. (2015). Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *British journal of clinical pharmacology*. 80(3), 372-380.

- Dahlin, A., Litonjua, A., Irvin, C. G., Peters, S. P., Lima, J. J., Kubo, ... Tantisira, K. G. (2015). Genome-wide association study of leukotriene modifier response in asthma. *The pharmacogenomics journal*.
- Day, M. B. (2000). Managing the patient with severe respiratory problems. *Journal of the California Dental Association*, 28(8), 585-589.
- Dunn, R. M., Lehman, E., Chinchilli, V. M., Martin, R. J., Boushey, H. A., Israel, E., ... Wechsler, M. E. (2015). Impact of Age and Gender on Response to Asthma Therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 192(5), 551-558.
- Emara, M. M., Yamany, H. A., Awad, S., Elshazly, T. A., & Shamaa, A. (2013). Do dental procedures affect lung function and arterial oxygen saturation in asthmatic patients?. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 62(2), 207-214.
- Fahy, J. V. (2015). Type 2 inflammation in asthma [mdash] present in most, absent in many. *Nature Reviews Immunology*, 15(1), 57-65.
- Fiyaz, M., Ramesh, A., Ramalingam, K., Thomas, B., Shetty, S., & Prakash, P. (2013). Association of salivary calcium, phosphate, pH and flow rate on oral health: A study on 90 subjects. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(4), 454.
- GINA – Global Initiative for Asthma (2015). Pocket guide for asthma Management and Prevention, updated 2015.
- Godara, N., Godara, R., & Khullar, M. (2011). Impact of inhalation therapy on oral health. *Lung India: official organ of Indian Chest Society*, 28(4), 272-275.
- Guimarães, S., Moura, D., da Silva, P. S. (2006). Manual de farmacologia e farmacoterapia. (5ª edição). Porto: Porto Editora.
- Haldar, P. & Pavord, I. D. (2012). Diagnosis and management of adult asthma. *Medicine*, 40(5), 243-251.

- Hara, A.T. & Zero, D.T. (2014). The potencial of saliva in protecting against dental erosion. *Monogr oral sci*, 25, 197-205.
- Hekking, P., Wener, R., Amelink, M., Zwinderman, A., Bouvy, M., & Bel, E. (2015). The prevalence of severe refractory asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(4), 896-902.
- Holgate, S. T. (2010). A brief history of asthma and its mechanisms to modern concepts of disease pathogenesis. *Allergy, asthma & immunology research*, 2(3), 165-171.
- Holgate, S. T. (2011a). Pathophysiology of asthma: what has our current understanding taught us about new therapeutic approaches? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128(3), 495-505.
- Holgate, S. T. (2011b). The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunological reviews*, 242(1), 205-219.
- Jones, S. B., Barbour, M. E., Shellis, R. P., & Rees, G. D. (2014). Interactions between dodecyl phosphates and hydroxyapatite or tooth enamel: Relevance to inhibition of dental erosion. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 117, 193-198.
- Katzung, B. G. (2008). *Farmacologia básica e clinica*. (10a edição). São Paulo: Mc Gram Hill.
- Khalifa, M., Abouelkheir, H., Khodiar, S., & Mohamed, G. (2014). Salivary composition and dental caries among children controlled asthmatics. *Egyptian Journal of chest diseases and tuberculosis*. 63(4), 777-788.
- Kil, N., Zhu, J. F., Van Wagnen, C., & Abdulhamid, I. (2003). The effects of midazolam on pediatric patients with asthma. *Pediatric dentistry*, 25(2), 137-142.
- Koirala, D. B., Pandey, P. R., Saksen, P. A., Kumar, D. R., & Sharma, D. S. (2006). A comparative evaluation of newer sedatives in conscious sedation. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 30(4), 273-276.

- Kummer, W., Lips, K. S., & Pfeil, U. (2008). The epithelial cholinergic system of the airways. *Histochemistry and cell biology*, 130(2), 219-234.
- Laidlaw, T. M., & Boyce, J. A. (2012). Cysteinyl leukotriene receptors, old and new; implications for asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 42(9), 1313-1320.
- Lambrecht, B. N., & Hammad, H. (2012). The airway epithelium in asthma. *Nature medicine*, 18(5), 684-692.
- Ledford, D. K. (2015). Optimal asthma diagnosis: A destination or a process?. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(3), 654-655.
- Lee, J. U., Kim, J. D., & Park, C. S. (2015). Gene-Environment Interactions in Asthma: Genetic and Epigenetic Effects. *Yonsei medical journal*, 56(4), 877-886.
- Leynaert, B., Sunyer, J., Garcia-Esteban, R., Svanes, C., Jarvis, D., Cerveri, I., ... Neukirch, F. (2012). Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. *Thorax*, 67(7), 625-631.
- Lione, R., Buongiorno, M., Franchi, L., & Cozza, P. (2014). Evaluation of maxillary arch dimensions and palatal morphology in mouth-breathing children by using digital dental casts. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78(1), 91-95.
- Locksley R. (2010). Asthma and allergic inflammation. *Cell*. 140(6), 777-783.
- Macpherson, P. (2013). The role of saliva in oral health and disease. *Dental Nursing*, 9(10), 568-573.
- Malamed, S. F. (2014). *Medical emergencies in the dental office*. (7a edição). Elsevier Health Sciences.
- Matos, A. P. S., & Machado, A. C. C. (2007). Influência das variáveis biopsicossociais na qualidade de vida em asmáticos. *Psicologia: teoria e pesquisa*, 23(2), 139-148.

- Mattos-Graner, R., Klein, M., & Smith, D. (2014). Lessons Learned from Clinical Studies: Roles of Mutans Streptococci in the Pathogenesis of Dental Caries. *Current Oral health reports*, 1(1), 70-78.
- Mauad, T., Bel, E. H., & Sterk, P. J. (2007). Asthma therapy and airway remodeling. *Journal of allergy and clinical immunology*, 120(5), 997-1009.
- Mersha, T. B., Martin, L. J., Myers, J. M. B., Kovacic, M. B., He, H., Lindsey, M., ... Hershey, G. K. K. (2015). Genomic architecture of asthma differs by sex. *Genomics*. 106(1), 15-22.
- Morales, D. R., Jackson, C., Lipworth, B. J., Donnan, P. T., & Guthrie, B. (2014). Adverse respiratory effect of acute β -blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CHEST Journal*, 145(4), 779-786.
- Muc, M., Mota-Pinto, A., & Padez, C. (2014). Prevalence of asthma and rhinitis symptoms among children living in Coimbra, Portugal. *Revista portuguesa de pneumologia*, 20(4), 208-210.
- Nilsson, E., Chawes, B. L., Bønnelykke, K., Vindfeld, S., Moore, A. C., & Bisgaard, H. (2014). Effect of delivery device on systemic exposure to inhaled fluticasone propionate in children with asthma. *British journal of clinical pharmacology*, 78(2), 435-437.
- Opolski, M., & Wilson, I. (2005). Asthma and depression: a pragmatic review of the literature and recommendations for future research. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 1(1), 18.
- Padden, J., Skoner, D., & Hochhaus, G. (2008). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled glucocorticoids. *Journal of Asthma*, 45(sup1), 13-24.
- Park, H. W., Tantisira, K. G., & Weiss, S. T. (2015). Pharmacogenomics in asthma therapy: where are we and where do we go?. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 55, 129-147.

- Pelaia, G., Vatrella, A., & Maselli, R. (2012). The potential of biologics for the treatment of asthma. *Nature reviews Drug discovery*, 11(12), 958-972.
- Pite, H., Pereira, A. M., Morais-Almeida, M., Nunes, C., Bousquet, J., & Fonseca, J. A. (2014). Prevalence of asthma in association with rhinitis in the elderly. *Respiratory Medicine*. 108, 1117-1126.
- Raissy, H. H., Kelly, H. W., Harkins, M., & Szeffler, S. J. (2013). Inhaled corticosteroids in lung diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 187(8), 798-803.
- Ramseier, C., Duong, H., & Schmid, E. (2014). Natural history of periodontitis. *Current Oral health reports*. 1(4), 286-294.
- Regezi J., Ciubba J., & Jordan R. (2008). Patologia oral: correlações clinicopatológicas. (5ª edição). Rio de Janeiro: Elsevier.
- Samec, T., Amaechi, B. T., Battelino, T., Krivec, U., & Jan, J. (2013). Influence of anti-asthmatic medications on dental caries in children in Slovenia. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 23(3), 188-196.
- Sankari S., Rani V., Malathi, Anitha N., Dash K. & Masthan K. (2014). Halitosis: a short review. *World journal of medical sciences*. 10(4), 443-445.
- Schwartz, S. (2012). Management of Pediatric Medical Emergencies in the Dental Office. *Provider*, 501, 211886.
- Scott, K. M., Von Korff, M., Ormel, J., Zhang, M. Y., Bruffaerts, R., Alonso, J., ... Haro, J. M. (2007). Mental disorders among adults with asthma: results from the World Mental Health Survey. *General hospital psychiatry*, 29(2), 123-133.
- Scully, C. (2014). *Scully's Medical Problems in Dentistry*. (7a edição) Elsevier Health Sciences.
- Selwitz, R., Ismail, A., & Pitts, N. (2007). Dental caries. *The Lancet*. 369(9555), 51-59.
- Seong, J., Virani, A., Parkinson, C., Claydon, N., Hellin, N., Newcombe, R. G., & West, N. (2015). Clinical enamel surface changes following an intra-oral acidic challenge. *Journal of dentistry*. 43(8), 1013-1020.

- Shashikiran, ND., Reddy, V., & Raju, P. Effect of antiasthmatic medication on dental disease: dental caries and periodontal disease. (2007). *Journal of indian society of pedodontics and preventive dentistry*. 25(2), 65-68.
- Silk, H. Diseases of the mouth. (2014). Primary care: clinics in office practice. 41(1), 75-90.
- Simpson, C. R., & Sheikh, A. (2014). 1 Epidemiology of Asthma. *Clinical Asthma: Theory and Practice*, 1.
- Smith, H. (2013). A review of bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: review. *SA Pharmaceutical Journal*, 80(7), 9-10.
- Soler, X., & Ramsdell, J. (2014). Anticholinergics/Antimuscarinic Drugs in Asthma. *Current allergy and asthma reports*, 14(12), 1-9.
- Steinbacher, D. M., & Glick, M. (2001). The dental patient with asthma: an update and oral health considerations. *The Journal of the American Dental Association*, 132(9), 1229-1239.
- Stensson, M., Wendt, L. K., Koch, G., Oldaeus, G., Lingström, P., & Birkhed, D. (2010). Caries prevalence, caries-related factors and plaque pH in adolescents with long-term asthma. *Caries research*, 44(6), 540-546.
- Stensson, M., Wendt, L. K., Koch, G., Oldaeus, G., Ramberg, P., & Birkhed, D. (2011). Oral health in young adults with long-term, controlled asthma. *Acta Odontologica Scandinavica*, 69(3), 158-164.
- Thomas, M. S., Kundabala, M., Shetty, N., & Parolia, A. (2008). Asthma and dental erosion—a case report. *Kathmandu University Medical Journal*, 6(3), 370-374.
- Thomas, M. S., Parolia, A., Kundabala, M., & Vikram, M. (2010) Asthma and oral health. *Australian Dental Journal*, 55, 128-133.

- Villamañán, E., Armada, E., & Ruano, M. (2015). Prolongación del intervalo QT inducido por fármacos: ¿conocemos sus riesgos?. *Medicina Clínica*, 144(6), 269-274.
- Van Boven, J., Berg, L., & Vegter, S. (2013). Inhaled corticosteroids and the occurrence of oral candidiasis: a prescription sequence symmetry analysis. *Drug Safety*, 36(4), 231-236.
- Videira, P., Borrego, L., & Trindade, H. (2006). Os factores genéticos da asma. *Revista Portuguesa de pneumologia*, 12(6), 683-708.
- Wells, B. G., DiPiro, J. T., Schwinghammer, T. L., Hamilton, C. W. (2006). Tradução de Pharmacotherapy handbook (6a edição). São Paulo: Mc Gram Hill. 854-868.
- Wenzel, S. E. (2006). Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *The Lancet*, 368(9537), 804-813.
- Widmer, R. (2010). Oral health of children with respiratory diseases. *Paediatric respiratory reviews*, 11(4), 226-232.
- Zhu, J. F., Hidalgo, H. A., Holmgren, W. C., Redding, S. W., Hu, J., & Henry, R. J. (1996). Dental management of children with asthma. *Pediatric dentistry*, 18, 363-370.
- Ziegler, S. F., Roan, F., Bell, B. D., Stoklasek, T. A., Kitajima, M., & Han, H. (2013). The biology of thymic stromal lymphopoietin (TSLP). *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*, 66, 129.